

ANNEE 1969

THÈSE

N°

264

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

TREISSER Claude
né le 23 août 1935 au MANS (Sarthe)

Présentée et soutenue publiquement le 30 ~~août~~ avril 1969

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES COMPLICATIONS HEMATOLOGIQUES
DE LA MALADIE DE HODGKIN AVEC ATTEINTES VISCERALES
(à propos de 3 cas)

Président : M. JEAN BERNARD, Professeur

PREFECTURE DU CALVADOS — SECRETARIAT GENERAL
SERVICES GENERAUX — ATELIER D'IMPRIMERIE

ANNEE 1969

THÈSE

N° —

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

TREISSER Claude
né le 23 août 1935 au MANS (Sarthe)
ancien externe du C.H.U. de CAEN
Diplômé d'Hématologie

Présentée et soutenue publiquement le 30 ^{avril} 1969

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES COMPLICATIONS HEMATOLOGIQUES
DE LA MALADIE DE HODGKIN AVEC ATTEINTES VISCERALES
(à propos de 3 cas)

Président : M. JEAN BERNARD, Professeur

PREFECTURE DU CALVADOS — SECRETARIAT GENERAL
SERVICES GENERAUX — ATELIER D'IMPRIMERIE



PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Bénard (H.), Bernard (E.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Cheymol (J.), Coste (F.), Debré (R.), Dechaume (M.), Galliard (H.), Gaudard d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Giroud (A.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lacomme (M.), Lamy (M.), Laroche (G.), Lelong (M.), Lévy (M^{lle} J.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Maduro (R.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Turpin (R.), Verne (J.).

DOYEN Georges BROUET
 1^{er} ASSESSEUR Daniel BARGETON
 2^e ASSESSEUR Jean GOSSET

A. — CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
—	HUARD (P.)
à titre personnel	CABROL (Ch.)
— —	OLIVIER (G.)
Anatomie et Cytologie pathologiques.	DELARUE (J.)
à titre personnel	NEZELOF (Ch.)
— —	ORCEL (L.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
— —	DESGREZ (P.)
— —	POLONOVSKI (J.)
Chimie Pathologique	SCHAPIRA (G.)
à titre personnel	CARTIER (P.)
— —	DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale (à titre personnel).	BOURLIÈRE (F.)
— —	HARTMANN (L.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
— —	DJOURNO (A.)
— —	DOGNON (A.)
à titre personnel	KELLERSHOHN (L.)
— —	GOUGEROT (L.)
— —	ROUCAYROL (J.-Cl.)
Cancérologie expérimentale.	MATHÉ (G.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histologie et Embryologie	COUJARD (R.)
— —	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
à titre personnel	RACADOT (J.)
Microbiologie.	FASQUELLE (R.)
Bactériologie et Virologie.	TOURNIER (P.)
à titre personnel	BARBIER (P.)

	MM.
Parasitologie	LARIVIÈRE (M.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
à titre personnel	LÉPER (J.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.-R.)
—	LECHAT (P.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	MALMEJAC (J.)
—	PARROT (J.)
à titre personnel	DEJOURS (P.)
Physiologie et biologie appliquée aux sports	SCHEERER (J.)

B. — CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

1^o MÉDECINE

Biologie médicale.	FAUVERT (R.)
Histoire de la Médecine et de la Chirurgie	COURY (Ch.)
Hygiène et Médecine préventive.	BOYER (J.)
Médecine du Travail.	DESOILLE (H.)
Médecine légale, droit médical et déontologie	DEROBERT (L.)
Pathologie exotique.	BRUMPT (L.-G.)
Pathologie médicale.	BUGE (A.)
— —	BRICAIRE (H.)
— —	CORNET (A.)
— —	HOUSSET (E.)
— —	LAROCHE (Cl.)
à titre personnel	AZERAD (E.)
— —	BOUR (H.)
— —	BROCARD (H.)
— —	CAROLI (J.)
— —	FACQUET (J.)
— —	LAMBLING (A.)
— —	LAUNAY (Cl.)
— —	PAYET (M.)
— —	PERRAULT (M.)
— —	SIGUIER (F.)
— —	WORMS (R.)
— —	BOUVIER (J.)
Pathologie respiratoire.	TURIAF (J.)
Pathologie et Thérapeutique générales	MAURICE (P.)
Thérapeutique	LAMOTTE (M.)
Thérapeutique appliquée.	MARGE (J.)

Chaires de Cliniques :

Clinique cardiologique (Boucicaut)	LENÈGRE (J.)
— — (Breussais)	SOULIÉ (P.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)	DUPERRAT (F.)

		MM.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)		DEGOS (R.)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)		MOLLARET (P.)
à titre personnel		BASTIN (R.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)		DELAY (J.)
à titre personnel (neuro-psychiatrie)		PICHOT (P.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		CASTAIGNE (P.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)		GARCIN (R.)
à titre personnel		LHERMITTE (F.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)		MICHAUX (L.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		BERNARD (J.)
à titre personnel (hématologie)		ANDRÉ (R.)
— — —		BOUSSER (J.)
— — —		DREYFUS (B.)
Cliniques médicales	Bicêtre.	DEPARIS (M.)
	Broussais.	MILLIEZ (P.)
	Cochin.	PÉQUIGNOT (H.)
	Hôtel-Dieu	BARIETY (M.)
	Pitié.	DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine.	BOUDIN (G.)
	—	CONTE (M.)
	—	KOURILSKY (R.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)		JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)		LEMAIRE (A.)
Clinique et Séméiologie médicales (Antoine-Chantin)		DOMART (A.)
Séméiologie médicale (Lariboisière)		BOUVRAIN (Y.)
— — (Pitié)		RAMBERT (P.)
— — (Rothschild)		WOLFROMM (R.)
Clinique d'Hydrologie et de Climatologie (Bichat)		DEBRAY (Ch.)
à titre personnel		GIBERTON (A.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies métaboliques (Hôtel-Dieu)		DEROT (M.)
Clinique néphrologique (Necker)		HAMBURGER (J.)
à titre personnel		RICHEL (G.)
— —		CROSNIER (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)		ROYER (P.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)		MOZZICONACCI (P.)
Clinique médicale infantile et de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)		MARIE (J.)
Clinique de pédiatrie (Trousseau)		BRISAUD (H.)
à titre personnel		LESOBRE (R.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)		THIEFFRY (S.)

	MM.
Hygiène et Clinique de la première enfance (Trousseau)	LAPLANE (R.)
à titre personnel	POLONOVSKI (Cl.)
Clinique de pneumo-phthisiologie (Laennec).	BROUET (G.)
à titre personnel	KREIS (B.)
— —	MEYER (A.)
Clinique de rééducation motrice.	GROSSIORD (A.)
Electroradiologie	LEDOUX-LEBARD (M.)
—	LEFEBVRE (J.)
Radiologie médicale.	DESGREZ (H.)
à titre personnel	FISCHGOLD (H.)
— —	TUBIANA (M.)
— —	CHERIGIE (E.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin).	DELBARRE (F.)
Clinique rhumatologique (Lariboisière)	SÈZE (S. de)
Clinique toxicologique (Fernand-Widal)	GAULTIER (M.)

2^o CHIRURGIE

Anesthésiologie.	VOURC'H (G.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
— —	KUSS (R.)
— —	N...
à titre personnel	RAMADIER (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	MORIN (P.)
Technique chirurgicale et chirurgie expérimentale	MONSAINGEON (A.)

Chaires de Cliniques :

Clinique carcinologique (Gustave-Roussy)	DENOIX (P.)	
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker).	REDON (H.)	
à titre personnel	BRÉHANT (J.)	
Cliniques chirurgicales	Beaujon.	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	—	BAUMANN (J.)
	Cochin	LÉGER (L.)
	Hôtel-Dieu.	PATEL (J.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière.	SICARD (A.)
	Tenon.	OLIVIER (Cl.)

	MM.
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Sémiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	POILLEUX (F.)
— — — (Saint-Louis)	DEBEYRE (J.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)	MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
— — — — (Foch)	PADOVANI (P.)
— — — — (Beaujon)	CAUCHOIX (J.)
Clinique traumatologique et orthopédique (Raymond-Poincaré)	JUDET (R.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)
à titre personnel	CHIGOT* (P.-L.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie thoracique (Laennec)	MATHEY (J.)
à titre personnel	GAUDART D'ALLAINES (Cl. de)
Clinique chirurgicale et gynécologique (Broca)	HUQUIER (J.)
Clinique obstétricale (Baudelocque)	LEPAGE (F.)
— — (Saint-Antoine)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
à titre personnel	LEBEAU (J.)
Clinique ophtalmologique (Cochin)	BRÉGEAT (P.)
— — (Hôtel-Dieu)	OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	CERNEA (P.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
— — (Necker)	COUVELAIRE (R.)

C. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM.		MM.
Anatomie	GILLOT (Cl.)	Médecine générale	AUSSANNAIRE (M.)
Anatomie pathologique	GOUYGOU (Ch.)	Maladies infectieuses	DUPONT (V.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)	Neuro-psychiatrie	TARDIEU (G.)
Bactériologie	LE MINOR (L.)	Pédiatrie	ROSSIER (A.)
Biochimie médicale	{ CARTIER (P.) GONNARD (P.) NORDMANN (J.)	Physique médicale	{ COURSAGET (J.) GREMY (F.) PELLERIN (P.)
Chirurgie	CERBONNET (G.)	Physiologie	{ DURAND (J.) GIRARD (Fr.) HUGELIN (A.)
Hématologie	{ BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (G.)	Stomatologie	CHAPUT (M ^{me} A.)
Hygiène	{ BLANCHER (G.) CORRE-HURST (M ^{me} L.)	Pharmacologie	SCHMITT (H.)
Médecine légale	{ CECCAL P. HADENGUE (A.) FOURNIER (E.)		

D. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

MM.

Pathologie chirurgicale RUDLER (J.) Pr. s. ch.

E. — PROFESSEURS ASSOCIÉS

Hormonologie MORICARD (R.)

Statistique médicale et épidémiologie SCHWARTZ (D.)

Néphrologie MAXWELL (M.)

Secrétaire général de la Faculté M. LENA (J.)

Conseiller administratif Mlle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur en Chef de la Bibliothèque.
Conservateur du Musée d'Histoire de la
Médecine. } M. le Docteur HAHN (A.)

Conservateurs } Mme FORGET (F.),
Milles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.)

Bibliothécaires } Mmes CONTET (J.),
Milles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.),
LE QUANG LINH (G.), REUGE (M.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

En témoignage de ma profonde affection
et de ma reconnaissance.

A MA FEMME

Avec toute ma tendresse

A MES FILLES

A MA SOEUR

A MON FRERE

A TOUTE MA FAMILLE

A Monsieur le Professeur Jean BERNARD
Professeur de clinique des maladies du sang ,
Médecin des Hopitaux.

Pour le très grand honneur qu'il m'a fait
en acceptant de présider cette thèse.
En témoignage de ma respectueuse grâ-
tude et de ma profonde admiration.

A Monsieur le Professeur Jacques PORIN
Doyen de la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie de CAEN

A Monsieur le Professeur agrégé J. LEMENAGER
Directeur intérimaire du Centre Régional de Lutte contre le Cancer de CAEN

Hommages respectueux.

A Monsieur le Docteur J. S. ABBATUCCI

Chef de Service de Télécobalthérapie et de Radiothérapie
du Centre Régional de Lutte contre le Cancer de CAEN

Qui nous a suggéré le sujet de cette thèse,
Qu'il trouve ici l'expression de notre
sincère et respectueuse reconnaissance
pour ses conseils et ses encouragements.

A Monsieur le Docteur Jean PIEPLU

Assistant au Centre Régional de Lutte contre le Cancer

Qui n'a pas ménagé un temps précieux
pour me conseiller et me guider.
En témoignage de mes plus sincères
remerciements, de ma reconnaissance
et de ma cordiale sympathie.

A Monsieur le Docteur Jean ROBILLARD

A Monsieur le Docteur Georges ALPERINE

A Monsieur le Docteur Paul TORRE

Hommages respectueux.

A tous mes collègues du Centre Anticancéreux.

A Monsieur le Professeur Agrégé LACROIX

A Monsieur le Professeur Agrégé POILPRE

A Monsieur le Professeur Agrégé MORIN

A Monsieur le Professeur Agrégé CATTAN

A Monsieur le Professeur VILLEY

A Monsieur le Professeur ROUSSELOT

A Monsieur le Docteur ADAM

A Monsieur le Docteur LAVARDE

A Monsieur le Docteur THOMAS

Hommages respectueux.

A mes Maîtres de la Faculté de Médecine de CAEN,

En témoignage de ma profonde gratitude.

A tous ceux qui m'ont aidé pour cette thèse,

Meis Amicis.

P L A N

- INTRODUCTION

- HISTORIQUE

- SIGNES HEMATOLOGIQUES CLASSIQUES de la MALADIE de HODGKIN -

I - Etude de la lignée rouge

II - Etude de la lignée blanche

III - Etude de la lignée plaquettaire

IV - Etude de la moelle osseuse

V - Cellules de Sternberg circulantes

- FORMES HEMATOLOGIQUES ATYPIQUES et FORMES ASSOCIEES RARES -

I - Syndrome hématologique révélant une maladie de Hodgkin

II - Maladie de Hodgkin et polyglobulie

III - Association de la maladie de Hodgkin à des leucémies

- OBSERVATIONS PERSONNELLES -

- DISCUSSION -

I - Les points communs de nos trois observations

II - Les troubles hématologiques

III - Histologie

IV - L'atteinte hématologique en fonction du stade évolutif de la maladie de Hodgkin

- RESUME ET CONCLUSION -

INTRODUCTION

Décrite au XIX^e siècle comme une affection ganglionnaire, la maladie de Hodgkin a suscité depuis de nombreux travaux cliniques, histologiques et hématologiques, qui ont permis de l'isoler des autres poly-adénopathies et de préciser ses différents signes. L'adénomégalie en est le symptôme majeur autour duquel viennent se grouper d'éventuelles manifestations générales et viscérales. L'examen histologique d'un ganglion, affirme le diagnostic, en y découvrant la monstrueuse cellule de Sternberg. L'étude du sang et de la moelle osseuse ne montre aucune anomalie assez constante pour qu'on en fasse un élément décisif du diagnostic.

A côté de cet aspect caractéristique qui demeure le plus fréquent, ont été rapportées ces observations de maladie de Hodgkin inhabituelles du fait d'altérations hématologiques importantes.

Nous avons observé, au Centre Régional de Lutte contre le Cancer de CAEN, entre 1964 et 1968, 55 cas de lymphogranulomatose maligne. Parmi ces observations, trois nous ont paru intéressantes à rapporter car elles se présentèrent davantage comme des maladies hématologiques que comme des maladies hématologiques que comme des atteintes ganglionnaires. A des moments variables de leur évolution, une anémie importante, une leucopénie et une thrombopénie réalisant une pancytopénie nous ont posé des problèmes étiologiques et thérapeutiques.

Après avoir rappelé les manifestations sanguines classiques de la maladie de Hodgkin, puis rapporté les formes atypiques que nous avons relevées dans la littérature que nous relaterons nos trois observations et les remarques qu'elles nous ont suggérées.

HISTORIQUE

En 1832, Thomas HODGKIN, médecin du Guy's Hospital de LONDRES attira l'attention sur le vaste groupe des hypertrophies splénoganglionnaires à évolution maligne.

Il rapportait dans son mémoire "on some morbid appearance of the absorbend gland and spleen" 7 observations de malades dont les ganglions et la rate étaient augmentés de volume, l'évolution se faisant vers la cachexie et la mort.

Ses observations ne concernaient pas seulement la maladie qui porte aujourd'hui son nom, et, qui ne devait être individualisée que beaucoup plus tard, mais correspondait en réalité à différentes affections que les travaux des cliniciens devaient idoler progressivement.

La découverte des leucémies par VIRCHOW et par BENNET en 1845, permit d'affirmer que les poly-adénopathies malignes étaient de deux sortes selon que le sang était envahi ou non de leucocytes.

Dans le groupe des "cachexies ganglionnaires sans leucémies" on sépara celles d'origines infectieuses, tuberculeuses ou syphilitiques, et, pour la classe morbide restante TROUSSEAU proposa le terme "d'adénie" (1866).

Les limites de la maladie de Hodgkin (Samuel WILKS - 1865) se précisèrent après qu'en furent isolées les adénopathies néoplasiques et la lympho-sarcomatose (KUNDRAT - 1913).

Les travaux de PALTAUF (1897) et de son élève STERNBERG (Thèse 1898) et de D. REED (1902) achevèrent de caractériser cette maladie. Ils lui donnèrent un visage histologique spécifique en décrivant l'aspect inflammatoire du ganglion, et la cellule néoplasique qui porte leur nom.

A la suite des travaux de BENDA (1904) cette entité morbide va recevoir les dénominations de "granulome malin", "granulomatose maligne", "lympho granulomatose maligne".

De nombreux travaux lui sont consacrés, qui vont préciser ses différents traits, ses limites, sa fréquence, parmi lesquels il faut citer ceux de Paul CHEVALLIER et Jean BERNARD (1932).

La description en 1914 par ASCHOFF et KIYONO du système réticulo endothélial fut le départ d'un travail de synthèse visant à regrouper les différentes atteintes ganglionnaires malignes et primitives. Actuellement, la maladie de Hodgkin fait partie des lymphoréticulopathies malignes avec les différentes variétés de sarcomes ganglionnaires. La reconnaissance de cas cliniques où s'associent une maladie de Hodgkin et une leucémie (Syndrome de Richter) élargit encore le cadre de ces affections en y englobant les hémopathies pour constituer le groupe des hématosarcomes.

Les recherches étiologiques se poursuivent depuis l'isolement de la maladie et n'ont encore reçu aucune solution. L'origine tuberculeuse fut défendue par STERNBERG lui-même, le bacille de Koch étant tenu pour responsable sous son aspect classique ou bien sous une apparence modifiée, (FRAENKEL et MUCH - 1910), ou bien même sous forme d'ultra-virus tuberculeux (MARCHAL et Mle BRUN 1941). La variété aviaire du bacille de Koch a été accusée (L'ESPERANCE, BONNET, THIEFFRY, Mle MONTEFIOU). Mais à ce jour, rien ne prouve qu'il soit la cause véritable de la maladie, et cette hypothèse est même abandonnée.

En 1914, BUNGTIN et YATES avaient cru pouvoir incriminer à l'origine de la lymphogranulomatose un bacille "Le Corynebacterium Hodgkini " qui fut par la suite identifié au Corynebacterium Cutis commune, simple saprophyte. Ce bacille longtemps oublié connaît un regain d'intérêt à la suite des travaux de M. PREVOT, mais là encore aucune preuve formelle n'est assurée.

Les travaux actuels s'orientent selon trois axes principaux :

- mise en évidence d'un éventuel virus
- recherche d'anomalies chromosomiques
- études immunologiques.

L'aspect hématologique de la maladie de Hodgkin fut et reste dominé par un élément négatif : le sang n'est pas leucémique.

Les travaux de STERNBERG, PALTAUF, REED, BUNTING et YATES précisent les caractères hématologiques de cette affection.

En 1900, VAQUEZ et RIBIERE insistent sur l'examen hématologique en mettant en évidence la leucocytose et la polynucléose. FAVRE et COLRAT proposent en 1911, le terme "d'adénie éosinophile prurigène à évolution fébrile".

P. CHEVALLIER et J. BERNARD dans leur monographie (1932) établirent la carte d'identité hématologique du Hodgkin : anémie modérée - leucocytose neutrophile, éosinophilie, lymphopénie, hyperplaquetose.

Depuis d'assez nombreuses observations comportant des anomalies hématologiques inhabituelles furent rapportées :

- anémie intense (MARCHAL - 1947)
- leucopénie
- monocytose élevée (MICHELI - MARCHAL)
- thrombopénie.

STAINER, PORTER et JONHSON notant en 1930 la fréquence élevée des réactions négatives à la tuberculine dans la maladie de Hodgkin ouvrirent la voie aux recherches immunologiques dans cette affection.

SCHIER et coll. rapportèrent cette anergie tuberculeuse à une absence de réponse aux antigènes de type retardé. Les recherches se poursuivent depuis et laissent penser que la maladie de Hodgkin comporte un déficit immunologique lié à un dysfonctionnement du lymphocyte.

Les armes thérapeutiques dirigées contre la maladie de Hodgkin ont été la radiothérapie et la chirurgie, et plus récemment la chimiothérapie.

La chirurgie à visée curative a été abandonnée, bien qu'ayant donné des guérisons prolongées (J. BERNARD) car elle semblait illusoire pour guérir une maladie atteignant le système ganglionnaire.

On a longtemps considéré que les malades atteints d'hémato-sarcomes étaient incurables quelle que soit la thérapeutique appliquée et son moment dans le cours de la maladie.

Les radiothérapeutes ont opposé à cette conception les résultats d'essais de traitement par irradiation intensive qui ont révélé que cette technique peut guérir près de 40 % des patients traités au moment où la maladie ne s'exprime que par une forme locale ou régionale (GILBERT 1922, EASSON et RUSSEL 1963, KAPLAN, Vera PETERS 1966).

La chimiothérapie introduite à la suite des travaux de KARNOWSKI (1948) n'a, par contre, jamais permis de guérir un seul malade si elle est donnée isolément. Mais cette restriction ne retire rien à son intérêt dans les formes évoluées, ou en association.

Les progrès de la thérapeutique sont venus de la meilleure utilisation des radiations et de la chimiothérapie mais surtout de la mise au point d'une classification de la maladie en stades (PARIS - RYES) système fondé sur :

- la topographie des adénopathies par rapport au diaphragme,
- la présence de lésions viscérales
- les signes généraux.

Ce classement permet de poser avec précision les modalités thérapeutiques variables en fonction du stade.

Enfin, des essais thérapeutiques immunologiques sont actuellement en cours.

Des désordres hématologiques importants peuvent être le résultat de thérapeutique, mais parfois ils lui pré-existent, la rendant difficile ou même impossible, assombrissant ainsi le pronostic.

L'examen hématologique au cours de la maladie de Hodgkin, met en évidence deux ordres de signes .

Le premier, négatif, est essentiel, la formule n'est pas leucémique. Le second est l'allure générale de la formule sanguine, son profil, qui, bien que non constant possède une certaine valeur diagnostique :

- anémie modérée
- leucocytose avec polynucléose neutrophile
- lymphopénie
- thrombocytose.

Ces différentes anomalies sont étudiées par l'examen du sang, mais aussi par celui de la moelle osseuse par ponction ou par biopsie ostéo-médullaire.

Nous allons successivement étudier les différentes lignées cellulaires, au niveau du sang circulant puis de la moelle osseuse.

I - ETUDE DE LA LIGNEE ROUGE -

La numération des hématies, révèle une anémie dans un nombre variable de cas selon les auteurs :

- ENNUYER la retrouve dans 30 % de ses 26 observations,
- 40 % des 546 malades suivis par EISNER,
- MICOU l'enregistre dans 55 % des cas, dans une série de 150 malades.

L'intensité de cette anémie est généralement modérée, le taux des globules rouges étant compris entre 3 et 4 millions, mais il peut s'abaisser en dessous de 2 millions, dans des cas qui demeurent rares.

Cette anomalie, lorsqu'elle existe au début de la maladie semble constituer un facteur de mauvais pronostic, les formes à évolution prolongée en étant exempt (J. POTTIER). Cette anémie est, dans la majorité

des cas, beaucoup plus intense à la période terminale de l'affection.

Les causes de cette anémie sont multiples et peuvent être rangées sous plusieurs rubriques :

1°) La déperdition sanguine.

Elle semble être une cause rare. ULTMANN, la retrouve cependant dans 10 % de ses 135 malades. Il s'agit d'hémorragies occultes, dont le siège n'est en général pas retrouvé. Dans ces cas, l'anémie est hypochrome et microcytaire.

2°) La destruction globulaire exagérée.

Elle sera reconnue par la coexistence d'une anémie et de signe de régénération avec, dans le sang, des globules rouges jeunes : réticulocytes, hématies nucléées, polychromatophilie. A l'examen de la moelle osseuse, on notera des signes d'hyperfonctionnement.

La disparition rapide des hématies, que prouve le raccourcissement de la durée de vie des globules rouges, résulte ou d'un hypersplénisme ou d'une hémolyse.

Pour ENNUYER, l'hypersplénisme est responsable de l'anémie dans la majorité des cas.

HOFFBRAND rapporte deux cas de maladie de Hodgkin pour lesquelles l'étude histologique post mortem de la rate a montré des phénomènes d'érythrophagie par histiocytes.

Dans ces cas, la rate augmente de volume, séquestre les globules rouges. Une splénectomie entraîne une transformation radicale de l'état hématologique, avec correction de l'anémie.

Lorsqu'il y a hémolyse, il existe un sub-ictère, avec bilirubine libre augmentée, érythroblastose médullaire et réticulocytose, parfois polychromatophilie. Exceptionnellement, elle est due à une fragilité globulaire (ULTMANN), le plus souvent on mettra en évidence des anticorps : tests de COOMBS direct positif, présence d'anticorps antiérythrocytaires. Les troubles immunologiques sont rares (3 % des cas pour EISNER) susceptibles de disparaître sous l'effet du traitement. Cette anémie n'a jamais entraîné quelle que soit son intensité, le décès du malade qui a résulté de la dissémination du processus hodgkinien.

3°) L'insuffisance de production.

Elle peut résulter de troubles de l'incorporation du fer hémoglobinique.

L'anémie hypochrome est fréquente au cours de la maladie de Hodgkin. Elle a les mêmes caractères cytologiques que celles dues à une carence martiale. L'hypochromie se répare après traitement pour le fer et l'anémie rechute après l'arrêt du traitement. Par contre, le traitement spécifique du Hodgkin permet de faire régresser de façon durable le trouble métabolique.

Lors des poussées évolutives, l'anémie s'explique alors par un trouble du métabolisme du fer incomplètement "relâché" par les cellules du système réticulo-endothélial - ce qui entraîne une carence relative pour les besoins de l'érythropoïèse. Il existe, en outre, un trouble de la cinétique du fer hémoglobinique. On met en évidence (NAJEAN) qu'il est fixé dans le foie et dans la rate à un taux plus élevé dans les cas de malades atteints de Hodgkin évolutif. Si l'on introduit dans l'organisme de ces sujets de l'hémoglobine marquée, on s'aperçoit que l'activité au niveau des aires hépatiques et spléniques est très augmentée (ce qui prouve le "trappage" du fer). La clearance plasmatique du fer est augmentée.

D'autre part, il n'y a aucune différence dans la cinétique du fer hémoglobinique entre les porteurs de maladie de Hodgkin évolutive avec hyposidérémie ou sans hyposidérémie - ceci tend à prouver que l'anomalie de la cinétique du fer est un signe d'évolutivité plus important que la sidérémie. En l'absence de poussée, la cinétique du fer est normale.

L'anémie peut résulter également d'un défaut de compensation par la moelle osseuse d'une destruction globulaire normale ou exagérée.

Rarement, l'anémie du Hodgkinien est due à l'invasion de la moelle osseuse par les cellules de STERNBERG, comme VARADI en rapporte une observation anatomo clinique - quelquefois, l'insuffisance médullaire résulte d'une fibrose de la moelle.

Par contre, l'anémie est parfois de type macrocytaire, due à une insuffisance en acide folique ; l'étude du myélogramme montrant des mégalo blastes. Ces anémies de type mégalo blastiques peuvent être expliquées par le fait que les cellules néoplasiques sont avides d'acide folique pour leur métabolisme. De plus, on peut considérer que ces malades font également une carence d'apport due, soit à la mauvaise alimentation, soit à une

anorexie. Dans tous les cas, tous ces malades réagissent au traitement par l'acide folique.

II - ETUDE DE LA LIGNEE BLANCHE -

L'étude de la lignée blanche est encore plus complexe, car aucun auteur n'a pu dégager des caractères hématologiques constants concernant cette lignée au cours de la maladie - si ce n'est un trait négatif : l'absence de formule leucémique.

Les tableaux les plus divers ont été cités (Jean BERNARD) :

- leucocytose modérée fréquente (80 à 90 % des cas) mais parfois début à forme leucopénique,
- polynucléose neutrophile,
- éosinophilie assez fréquente et variable selon les auteurs (5 % MARCHAL à 50 %),
- monocytose,
- lymphopénie nette (87 % des cas, Jean BERNARD).

C'est la raison pour laquelle la numération et la formule leucocytaire dans l'immense majorité des cas ne sont ni caractéristiques ni essentielles pour le diagnostic.

Récemment, AISENBERG (1965) a attiré de nouveau l'attention sur la lymphopénie très fréquente qui avait déjà été signalée par Jean BERNARD (1932), et par WISEMAN (1936), AISENBERG suggère que la lymphopénie est responsable de la baisse des défenses immunitaires qui se produisent dans les stades avancés de la maladie. Cette lymphocytopénie est signalée comme quasi constante à la phase terminale par Jean BERNARD et WISEMAN, par contre, le taux des lymphocytes est souvent normal ou voisin de la normale au stade précoce ne pouvant rendre compte de la perte de la sensibilité retardée.

SCHIER a émis l'idée que l'anergie tuberculinique (exprimée par la grande fréquence d'une cuti-réaction négative) est une manifestation de l'absence de réponse aux antigènes de type retardé. C'est donc la fonction

lymphocytaire qui est atteinte.

Cette fonction peut être étudiée par :

- 1°) Le test de transformation blastique du lymphocyte induite par la phyto-hémaglutinine déficiente dans 6 cas sur 10 - (JACQUILLAT et WEIL).
- 2°) Le transfert de lymphocytes qui détermine une réaction de greffe contre l'hôte exigeant l'immunocompétence des lymphocytes transférés.

Le transfert de lymphocytes normaux à un sujet Hodgkinien détermine une réaction qui persiste 7 jours et plus. Par contre, le transfert de lymphocytes de sujets hodgkiniens à des sujets hodgkiniens provoque des réactions qui persistent au plus 48 heures.

C'est donc bien la fonction lymphocytaire qui est perturbée.

Les travaux anciens de BUNTING avaient montré que le sang possédait des caractères constants notamment une baisse des leucocytes. Il avait baptisé ceux-ci " transitionnels " et les décrivait comme des grands monocytes avec un noyau échancré à cytoplasme abondant et de fines granulations azurophiles.

Pour les autres éléments leucocytaires, il rapportait qu'au début de la maladie, il y avait une chute transitoire et des lymphocytes, et des polynucléaires basophiles, éosinophiles. Un taux normal ou légèrement abaissé de neutrophiles suivi dans l'évolution par une lymphopénie graduelle et une éosinophilie modérée. Dans les formes avancées, il y avait une leucocytose neutrophile et une baisse absolue des autres éléments excepté des leucocytes "transitionnels".

On peut se demander pourquoi aucun chercheur depuis BUNTING n'a trouvé ces anomalies dans la maladie de Hodgkin.

Une explication en fut donnée par WALLHAUSER (1933), qui pensait que BUNTING, à la différence des autres, contrôlait fréquemment les hémogrammes - et que, dans cette maladie, les caractères hématologiques variant dans le temps, certains traits caractéristiques de valeur avaient pu être méconnus. De plus, BUNTING se montrait méticuleux et comptait toujours au moins 500 cellules pour faire son pourcentage.

Mais ces travaux, anciens à l'heure actuelle, ne sont pas reconnus et le compte leucocytaire n'espère jamais faire le diagnostic de la maladie ; il peut tout au plus avoir une valeur d'orientation.

D'importants travaux - et des plus anciens - ont insisté sur l'association d'une lymphopénie et d'une monocytose élevée comme un trait important pour l'orientation diagnostique. Quant à la monocytose, elle est élevée dans la majorité des cas, 82 % dans une statistique de Jean BERNARD.

Le dosage des phosphatases alcalines leucocytaires s'élève souvent pendant la phase active de la maladie et retombe pendant la rémission. Quand une leucopénie survient, les phosphatases alcalines leucocytaires servent d'index à l'évolution. Chez le sujet normal, le score varie beaucoup, avec une moyenne de 50 (l'intensité de l'activité phosphatasique a été évaluée par des scores variant de 0 à 400).

Sur 26 malades atteints de maladie de Hodgkin, la moyenne des scores a été de 263, pour une moyenne de leucocytes de 9.400/mm³ (LILLE - SZYSKOWICZ).

III - ETUDE DE LA LIGNEE PLAQUETTAIRE -

A l'état normal, la numération plaquettaire est d'une relative imprécision, puisque des chiffres variant presque du simple au double sont considérés comme normaux (200 à 350 mille par mm³). Certains ont fait de l'augmentation des plaquettes un critère d'évolutivité de la maladie (A. BARRY) d'autres notent qu'elle n'augmente que très rarement (BOUDIN).

Il y a 50 ans environ, BUNTING avait attaché une grande importance aux plaquettes, il en faisait une des deux manifestations principales de la maladie - il décrivait une thrombopénie. Ces travaux étaient contredits par les études de Mac ALPIN.

Durant ces dernières années, les auteurs se bornèrent à mentionner l'hyperplaquettose comme un signe de fréquence tout à fait moyenne (45 % pour Jean BERNARD) mais, seule Mlle BARRY en fait un signe d'évolutivité important.

Dans une étude portant sur 56 malades, elle montre que l'hyperplaquettose augmente au moment des reprises évolutives. Pour cet auteur, à chaque fois que le malade fait une rechute, la formule sanguine révèle une thrombocytose élevée. Cette élévation correspondrait à un nouvel envahissement ganglionnaire. Sur 56 cas étudiés, 80 % des malades qui font une nouvelle poussée ganglionnaire ont une thrombocytose supérieure à 350.000.

Pour ULTMAN, les plaquettes sont généralement en nombre normal ou parfois diminué au début de la maladie (9 %). Dans le cours ultérieur de l'évolution, elles ont tendance à diminuer du fait de l'irradiation que subissent la plupart des malades et de la toxicité pour la lignée mégacaryocytaire de certaines drogues employées - beaucoup plus rarement, il s'agit d'un envahissement médullaire.

Dans quelques cas exceptionnels (MARCHAL), la maladie de Hodgkin a été révélée par un purpura thrombopénique avec allongement du temps de saignement rétraction du caillot nulle ou presque mais fonctions plaquettaires respectées.

IV - ETUDE DE LA MOELLE OSSEUSE -

Rares sont les cas d'envahissement de la moelle osseuse où le diagnostic est porté par la ponction médullaire. Un cas a été cependant décrit par VARADI.

Par contre, la moelle osseuse est assez largement envahie par des nids de cellules de STERNBERG dans les formes avancées avec atteinte viscérale. La biopsie chirurgicale osseuse permet d'avoir une vue d'ensemble de la moelle. La biopsie étudie un fragment beaucoup plus large par rapport à la simple ponction médullaire. Cependant, BARKHAN signale une autre difficulté de reconnaissance entre certains éléments de la série mégacaryocytaire et des cellules de STERNBERG, ces 2 éléments étant de grande taille et multinucléés.

Quand la moelle est envahie, il existe fréquemment une fibrose réactionnelle qui en rend difficile l'aspiration lors de la trépano-ponction. Dans tous ces cas, le prélèvement est difficile à faire et la biopsie est préférable. Sur celle-ci, quand les cellules de STERNBERG sont présentes, elles sont facilement reconnaissables.

V - CELLULES DE STERNBERG CIRCULANTES -

Rarement les cellules de STERNBERG passent dans le sang.

Avec les méthodes usuelles, ce phénomène est difficile à démontrer. Par contre, par leucoconcentration, on peut le mettre en évidence

plus aisément. La première mention de ces cellules embolisées a été faite en 1902 (REED). Depuis 1926, MARCHAL s'est intéressé au passage des cellules de STERNBERG dans les vaisseaux sanguins. La preuve en fut apportée par LUDMAN en 1957, sur un cas tout à fait exceptionnel.

Ce fait n'est certainement pas exceptionnel puisque par le procédé de leucoconcentration MARCHAL et Coll. ont trouvé 13 résultats positifs sur 22 malades examinés, et sur une statistique portant sur 890 malades, les cellules furent retrouvées seulement deux fois grâce à un examen de routine, puis 43 fois à la leucoconcentration, soit 4,8 % (BOURONCLE).

Une autre statistique portant sur 135 cas étudiés par leucoconcentration : 25 malades ont eu un test positif avec cellule de STERNBERG typique soit 18,5 % - 17 de ces 25 malades étaient des malades à un stade avancé diagnostiqués entre un jour et quatre mois avant leur mort). La présence de cellules de STERNBERG par leucoconcentration est un signe défavorable mais qui ne signifie pas obligatoirement une issue fatale rapide. Les autres malades ayant survécus entre un an et demi et trois ans.

Chez ces malades, les cellules disparurent rapidement du sang après traitement radiothérapique. Peut être, peut-on poser comme hypothèse que chez ces malades en évolutivité, il existe une production cellulaire accrue au niveau du système réticulo-endothélial et que les cellules de STERNBERG se rassemblent dans les organes où ces cellules sont les plus nombreuses (ganglions, rate, foie) d'où quelques unes passent dans le sang.

Les associations pathologiques en hématologie posent des problèmes difficiles dans le cheminement du diagnostic. Depuis quelques années, il est devenu de plus en plus évident que de nombreux états hématologiques ne correspondent plus tout à fait aux descriptions classiques.

Les formes sanguines révélant la maladie de Hodgkin sont rares. A côté de signes classiques pouvant orienter le diagnostic s'associent par contre plus volontiers de grands syndromes hématologiques.

On peut étudier successivement les syndromes hématologiques révélant une maladie de Hodgkin, puis les syndromes hématologiques terminant ou compliquant une maladie de Hodgkin.

I - SYNDROMES HEMATOLOGIQUES REVELANT une MALADIE de HODGKIN

1°) Purpura thrombopénique.

Un syndrome hémorragique, avec allongement du temps de saignement, altération du thromboélastogramme, et thrombopénie peut être le signe révélateur d'une lymphogranulomatose.

Ce fait reste exceptionnel : KJAER, dans une analyse de 718 cas de la littérature n'en retrouve que trois cas, soit environ : 3 pour 1.000.

PERLMAN, étudiant 355 purpuras-thrombopéniques ne décèle que 3 fois une maladie de Hodgkin. En 1948, R. DEBRE, rapportant l'observation d'un enfant de 13 ans, dont la première manifestation hodgkinienne fut un purpura thrombopénique - la splénectomie ne corrigea que partiellement, et lentement le trouble hématologique, et permit de constater l'invasion splénique par le processus granulomateux.

PARAF, en 1951, observa une femme présentant un purpura thrombopénique - la splénectomie amena la guérison de celui-ci, et, grâce à l'examen histologique, assura le diagnostic de maladie de Hodgkin.

G. MARCHAL, en 1963, fait splénectomiser une jeune femme, pour un purpura thrombopénique d'étiologie indéterminée, et résistant à la

thérapeutique médicale. L'acte chirurgical amène la guérison - ce n'est que 16 mois après le début des troubles que la maladie de Hodgkin est affirmée (biopsie ganglionnaire, cellules de STERNBERG circulant décelées par leuco-concentration).

La cause de ce purpura, ne semble pas être un envahissement médullaire (WINTROBE), mais plutôt l'existence d'anticorps antiplaquettes, peut être secrétés par une rate pathologique, ainsi que l'observation rapportée par TORNBJORN dans laquelle les anticorps antiplaquettaires disparurent définitivement après splénectomie.

2°) Syndrome hémolytique.

Au cours des dernières décades, de nombreux travaux ont été consacrés au mécanisme de l'anémie des affections malignes, et tout particulièrement au rôle de l'hémolyse dans la genèse de la déglobulisation.

Dans une étude de 16 cas de lymphomes malins (dont 4 lymphogranulomatoses) BOUSSER et coll. ont étudié les anémies hémolytiques symptomatiques.

Dans la classe des lymphopathies, un certain nombre se compliquent d'anémies hémolytiques, et l'on peut se demander si certaines conditions étiologiques ne réalisent pas un "témoin" favorable à la survenue de cette complication ?

Pour BOUSSER et coll., la complication hémolytique s'est produite dans 3 % des maladies de Hodgkin (à propos de 126 cas).

La chronologie Maladie de Hodgkin et Anémie hémolytique n'est pas définie :

- une fois, le syndrome hémolytique fut considéré idiopathique, et guérit parfaitement ; ce n'est que 2 ans plus tard que la biopsie d'une adénopathie permit de rattacher l'anémie à sa cause.
- deux fois les affections furent découvertes simultanément.
- une fois, le processus a compliqué la maladie.

Dans un cas, il est possible que la thérapeutique (caryolysine, phénylbutazone) ait favorisé la survenue de l'hémolyse.

Dans ces cas, la splénomégalie est quasi constante ; ce qui est relativement rare dans les formes habituelles de la maladie de Hodgkin.

La crise hémolytique réagit parfois au traitement médical (cortisone) plus souvent à la splénectomie, mais il n'est pas toujours ainsi.

Dans tous les cas, un test de COOMBS positif, prouvait l'origine immunologique du phénomène, mais la maladie de Hodgkin reste une étiologie rare des anémies hémolytiques.

La survenue d'une anémie hémolytique aggrave le pronostic de la maladie de Hodgkin.

Parfois, le problème peut être plus complexe - un cas a été décrit par MARCHAL et DUHAMEL - une anémie hémolytique révélant une leucose lymphomonocytaire associée à une maladie de Hodgkin. La cause de l'anémie hémolytique acquise à auto-anticorps ne fut reconnue qu'à la suite de la splénectomie, par l'apparition d'une leucose lympho-monocytaire à évolution aigüe, les lésions Hodgkiniennes furent une découverte d'autopsie.

Il s'agissait d'un homme de 61 ans, hospitalisé pour anémie avec état fébrile. L'anémie avait été étiquetée comme une anémie hémolytique à auto-anticorps, sur la positivité du test de COOMBS direct, et sur la série des examens hématologiques.

Sous l'influence des corticoïdes, le test de COOMBS se négativa et ne redevint jamais positif. La splénectomie (décidée sur des signes d'hypersplénisme secondaires) amena une certaine amélioration de la formule sanguine, mais deux mois après la splénectomie, apparurent dans le sang des leucoblastes. Le malade décéda cinq mois après dans un tableau de leucose aigüe. L'examen histologique avec examen nécropsique révéla des cellules de STERNBERG dans les ganglions, le rein, les surrénales, les vertèbres et le sternum.

II - MALADIE DE HODGKIN ET POLYGLOBULIE -

A l'anémie s'oppose la polyglobulie, qui n'est pas exceptionnelle, mais reste modérée. CHEVALLIER n'en a pas retrouvée qui dépassât

6.200.000 - ENNUYER, dans sa thèse, en compte 8 cas, les chiffres variant entre 5.000.000 et 6.000.000, il pense qu'elle peut être due à une suractivité hémopoïétique.

BRONWSTEIN, en 1966, rapporte l'observation d'un homme de 40 ans qui était porteur d'une maladie de Hodgkin avec adénopathie cervicale et d'une polyglobulie.

L'hémoglobine s'est élevée jusqu'à 24,8 g pour 100 ml et l'hématocrite, jusqu'à 71 %. Aucune des causes classiques des polyglobulies ne put être affirmée cliniquement, ni hors de l'autopsie.

En 1962, ZOGRAPHOV a décrit un cas de maladie de VAQUEZ suivi depuis plusieurs années, et qui fit ensuite une maladie de Hodgkin.

Dans le cas de BRONWSTEIN - l'absence de splénomégalie, d'augmentation des leucocytes et des mégacaryocytes dans la moelle osseuse - suggère qu'il ne s'agit pas d'un authentique VAQUEZ, mais d'une polyglobulie secondaire.

La possibilité que la maladie de Hodgkin soit une cause de polyglobulie n'avait pas été envisagée auparavant. Ceci est pourtant concevable dans certaines circonstances : la maladie de Hodgkin induirait des désordres métaboliques diminuant l'inactivation de l'érythropoïétine. Il peut s'agir d'un syndrome para néoplasique - comme les polyglobulies accompagnant certains cancers (reins, hémangioblastomes du cervelet).

III - ASSOCIATION de MALADIE de HODGKIN à des LEUCEMIES -

1°) Maladie de Hodgkin se compliquant d'une leucémie.

Cette association est rare, et en 1965, MARCHAL n'en relevait qu'une vingtaine de cas dans la littérature.

Un cas a été rapporté par l'équipe de l'Institut du Cancer de SAN FRANCISCO, terminé en leucose myéloïde chronique, mais il s'agissait là d'une maladie de Hodgkin traitée qui développa plus tard une leucose myéloïde chronique.

Il est classique, pour certains auteurs, qu'il existe une certaine relation entre la catégorie des lymphomes (40 % des lymphomes sont des maladies de Hodgkin) et des leucémies lymphoïdes.

STERNBERG déjà en 1908, reconnaissant "des sangs leucémiques" dans les cas de lymphosarcomes. Il existe quelques articles citant des leucémies - en dehors de leucémies lymphoïdes - se développant en dehors des lymphomes. Ces cas montraient d'ailleurs une plus grande probabilité de développement après un traitement radiothérapique. Les leucémies aiguës et chroniques se développent d'ailleurs plus volontiers chez des sujets qui ont subi plusieurs traitements radiothérapiques.

Le développement d'une leucémie chez un malade atteint de Hodgkin, et qui n'a pas été irradié est une circonstance si rare qu'elle peut être considérée comme fortuite.

Plusieurs cas de maladie de Hodgkin se transformant ultérieurement en leucémie lymphoïde chronique ont été rapportés, mais AISENBERG estime que c'est une probabilité extrêmement rare.

La leucocytose est un phénomène fréquent de la maladie de Hodgkin : dans une statistique portant sur 181 malades, 92 avaient une leucocytose supérieure à 10.000/mm³, 29, supérieure à 15.000/mm³, et 13, supérieure à 20.000/mm³. Aucun d'entre eux ne développa une leucémie. Des leucocytoses très importantes ont été rapportées sans qu'il y ait d'association avec la leucémie. Certains auteurs ont même pensé que le fait d'avoir parfois une leucocytose importante n'était pas justiciable du diagnostic de leucémie mais seulement de réaction leucémoïde. On peut donc supposer que certains cas rapportés ont pu être confondus.

L'association Hodgkin-leucémie a donc été discutée, beaucoup de confusion entoure celle-ci : une statistique de 225 cas de Hodgkin ne rapporte aucune association avec une leucémie. Par contre, d'autres auteurs ont vu bon nombre de cas associant Hodgkin et leucémie lymphoïde, d'autres, par contre n'ont jamais vu cette association.

Dans un article sur "leucémie et maladie de Hodgkin", différentes modalités d'association et de découverte peuvent se rencontrer :
LACHER

- cas associant simplement maladie de Hodgkin et leucémie,
- cas associant maladie de Hodgkin et leucémie (découverte seulement à l'autopsie),
- cas associant leucémie et maladie de Hodgkin (découverte d'autopsie).

La possibilité de combinaison de ces deux maladies fait penser que cette association n'est pas une forme de passage de l'une à l'autre maladie, mais qu'elle représente deux maladies bien distinctes. Le fait d'une possibilité de transformation d'une maladie de Hodgkin en leucémie est un problème rare et qui n'est pas réglé.

2°) Syndrome de RICHTER.

Il s'agit de malades atteints de leucémie lymphocytaire chronique, décédant du fait d'une lymphoréticulopathie maligne surajoutée, soit maladie de Hodgkin ou réticulosarcome.

Dans une étude récente, J. BERNARD et coll. en rapportent 4 cas personnels et en retrouvent 10 cas dans leurs recherches bibliographiques depuis la description en 1928 de cette association par RICHTER.

La leucémie lymphoïde chronique est prouvée par les critères hématologiques et histologiques habituels et son évolution se poursuit lentement, lorsque survient la maladie de Hodgkin qui accélère le cours de l'affection vers une issue fatale - le plus souvent la lymphogranulomatose modifie la leucémie, sans toutefois l'effacer.

Jusqu'à maintenant, aucun critère ne permet de prévoir quelle leucémie lymphoïde évoluera ainsi, il semble bien qu'il ne s'agisse pas d'une association fortuite, mais la cause en demeure inconnue. Peut-être que les lymphocytes pathologiques de la leucémie lymphoïde chronique sont davantage exposés à l'agent (quel qu'il soit) de la maladie de Hodgkin ?

OBSERVATIONS PERSONNELLES

Nous rapportons ici trois observations de maladie de Hodgkin dont l'évolution fut marquée par la survenue de désordres hématologiques majeurs.

Nous nous sommes attachés à la recherche des causes de ces anomalies et de leur influence sur le cours de la maladie.

- OBSERVATION n° 1 -

=====

Monsieur LEC. Julien :

45 ans, cultivateur, est hospitalisé le 21 mai 1968 pour le traitement d'une maladie de Hodgkin, histologiquement prouvée (ganglion inguinal gauche).

Le début a été marqué par le développement d'adénopathies inguinales gauches, quatre mois auparavant.

Lors de l'hospitalisation, l'état général est moyen.

L'amaigrissement est important - de l'ordre de 15 kg - pour un poids normal oscillant autour de 100 kg.

Il existe une asthénie importante. Anorexie depuis un mois.

La palpation systématique de toutes les aires ganglionnaires retrouve en outre des ganglions dans la région sus-claviculaire gauche. Le malade est fébrile (37°8 - 38° C). Il n'existe pas de prurit, mais des éléments cutanés suspects dont la biopsie affirmera le caractère bénin (fibrome histiocytaire). Il existe une hépatomégalie et une splénomégalie palpable.

Au terme de cet examen clinique, des examens radiologiques et biologiques sont pratiqués :

LYMPHOGRAPHIE : atteinte sous-diaphragmatique diffuse, nombreux ganglions fantomatiques volumineux (dont un de 8 cm de diamètre), au niveau des deux chaînes lombo-aortiques et des chaînes inguino-iliaques gauches.

UROGRAPHIE INTRAVEINEUSE : morphologie et sécrétion normales. Vessie : le bord gauche est repoussé en dedans par la masse ganglionnaire iliaque.

SCINTIGRAPHIE SPLENIQUE : volumineuse splénomégalie débordant les côtes homogène : 18 cms x 12 cms.

RADIOGRAPHIE PULMONAIRE : I. T. N. en particulier pas de masse ganglionnaire visible.

EXAMENS BIOLOGIQUES :

- hémogramme : G.R. : 3. 300. 000/mm³, G.B. : 3. 500, P.N. : 76, Ly. 23, Mo 1, plaq. 30. 000.
- tests hépatiques : normaux.
- séro-diagnostic de la toxo-plasmose : négatif.
- B. W. : négatif.
- transaminases : normales.
- V.S. : 117 - 130 - 132.
- myélogramme : (moelle très riche) lignée granuleuse 33 %, érythroblastes 30 %, éléments mononucléés, 7 %.
- fibrinémie, 8,80 gr.
- phosphatases alcalines : 6,66.
- bilirubine totale : 2,4 mg, bilirubine conjuguée 0.

Le malade reçoit pendant 4 jours, une injection quotidienne de 7,5 mg de caryolysine avant d'être traité par le cobalt. Dix jours après son hospitalisation, un nouvel hémogramme montre : G. R. : 2.600.000, G.B. : 2. 500 (94 P.N., 3 Ly., 3 mo), Plaquettes 200. 000. Un myélogramme contemporain : (moelle pauvre) lignée granuleuse 72 %, lignée érythroblastique 10 %, éléments mononucléés : 28 %.

La mise en route du traitement par télécobalt est repoussée du fait de la leucopénie qui s'accroît les jours suivants.

L'anémie et la leucopénie se réparent grâce à des transfusions en deux semaines environ. A la mi-juin, le traitement est commencé sur des champs type Kaplan sus et sous-diaphragmatiques, la splénomégalie et les adénopathies sont alors inchangées.

Dès le début de la radiothérapie, une leucopénie réapparaît et elle est arrêtée à la dose de 650 rads (G.B. : 1. 300, - 67 P.N., 26 ly, et 7 mo)

Le 10 juillet, le malade rentre chez lui. Le bilan est alors plus

satisfaisant peut être, grâce autraitement par les corticoïdes. Il a repris 15 kg, les adénopathies ont fondu, la splénomégalie a régressé. Il n'y a plus de fièvre . On conseille un traitement d'entretien par Velbé (5 à 10 mg/semaine selon l'hémogramme).

Le 14 août 1968, deuxième hospitalisation, l'état généraux'est maintenu, pas de prurit, pas de température, pas de sueurs. Diminution du volume de l'adénopathie inguinale gauche.

Un bilan biologique est pratiqué :

- hémogramme : G.R. 3.900.000, G.B. : 4.500 (80 P.N., 16 ly).
- fibrinémie : 7,04.
- phosphatases alcalines : 2,04.
- fer sérique : 188 gammas par 100 ml.
- V.S. : 109 - 118 - 120 - 120.
- Radiographie pulmonaire : R.A.S.
- contrôle lymphographique : considérable diminution du volume des adénopathies.
- scintigramme splénique : splénomégalie homogène, débordant sous les côtes de 6 cm - dimensions 14 cm x 9 cm (diminution par rapport à celle du 14.6.68).

Le malade est à nouveau remis en traitement par télécobalt sur un champ sous diaphragmatique (3.000 rads équivalent). Pendant le traitement le compte leucocytaire varie de 4.800 à 2.700 avec un minima à 1.200 qui fait différer les séances de quelques jours.

Après celui-ci, en octobre la numération étant satisfaisante, on entreprend un traitement sur l'étage sus diaphragmatique, malheureusement après deux séances une leucopénie à 500 fait suspendre celles-ci. La leucopénie s'étant très vite réparée, le traitement est repris.

Le 6 novembre 1968, le malade a terminé son traitement sur le champ sus-diaphragmatique. Au total, il a reçu : 3.000 rads équivalent sur les territoires sous-diaphragmatiques, 2.000 rads sur le territoire sus-diaphragmatique et surimpression à 1.000 rads équivalent sur la région sus-

claviculaire gauche.

L'état général est bon, il n'y a pas de fièvre, pas de prurit, mais l'hémogramme reste perturbé : (G.R. : 2.700.000, G.B. : 1.700, plaquettes: 90.000).

La splénomégalie est palpable. La scintigraphie splénique du 5 novembre 1968, rate inhomogène de 21 x 13 cms, débord de 8 cms, aggravation par rapport au dernier examen.

La fibrinémie est à 6,60 g, la V.S. est à 131 - 136 - 139 - 140, les phosphatases alcalines sont à 5,94.

Le malade quitte alors le service.

Le 20 novembre 1968, le malade est hospitalisé pour la troisième fois, car est apparue une aggravation soudaine de l'état général avec fièvre élevée depuis 8 jours (39° - 40°), anorexie complète et asthénie importante.

L'hémogramme reste très perturbé, l'anémie est à 2.000.000, la leucopénie à 1.070 (P.N. 47, Ly 37, Mo 16, plaquettes 70.000). La V.S. est très accélérée : 160 - 162 - 164 - 166, la fibrinémie est à 9,68, le fer sérique à 130 gammas par 100 ml.

Les hémocultures sont négatives. L'examen cyto bactériologique des urines ne montre pas de germe. L'électrophorèse des protides montre des protides à 78 g par litre (alpha 2 globulines : 10 %, gammaglobulines 23 %).

Dans les jours suivants, et malgré un traitement intensif par antibiotiques et corticoïdes à forte dose, la température ne se normalise pas. L'hémogramme s'altère encore ainsi que l'état général du malade. Un purpura généralisé apparaît et ne vas plus disparaître. A la fin du mois de novembre, la leucopénie est extrêmement importante (200 G.B.). Malgré les transfusions de sang total, de leucocytes et de plaquettes, il n'y a pas de correction de la pancytopenie.

Le malade décède le 11 décembre. Le dernier hémogramme avait montré une anémie à 1.400.000, une leucopénie à 320 (70 P.N., 30 ly.) une thrombopénie à 40.000.

Le 12 décembre, une autopsie est pratiquée, malheureusement incomplète.

Il existe une ascite modérée, un foie augmenté de volume et comportant des nodules. Le compte rendu histologique de ces nodules montrera : dans le parenchyme hépatique des lésions de dégénérescence et de nécrose graisseuse, on note de nombreux petits nodules Hodgkiniens, les cellules de STERNBERG sont nombreuses, mélangées à des cellules réticulaires et à quelques leucocytes.

Il n'y a aucun ganglion hypertrophié, les poumons présentent çà et là des plaques ecchymotiques, le compte rendu histologique n'a pas permis de trouver de nodule Hodgkinien, un prélèvement de sternum est également pratiqué : le tissu osseux est pratiquement normal, la moelle est adipeuse, très rarement hermopoïétique, sans infiltration Hodgkinienne. Un frottis de moelle sur lame avait été pratiqué et montrait un frottis désertique.

En résumé : maladie de Hodgkin, reconnue au stade IV, ayant évolué en 7 mois vers la mort, dont l'évolution a été marquée par l'apparition de troubles hématologiques (pancytopénie) responsable du décès.

* * *

- OBSERVATION n° 2 -
=====

Monsieur LEV. Georges :

Le malade est hospitalisé le 4 juin 1968. Depuis 6 semaines, altération de l'état général, avec anorexie complète, fièvre à 39° - 40° et adénopathie augmentant de volume : important conglomérat dans la région cervicale gauche, il n'y a pas de prurit. Apparition d'un purpura sans autre signe cutané, pas de gingivorrhagie ni épistaxis. Il existe une hépatomégalie importante et une discrète splénomégalie. Malgré un traitement de 7 jours (10 millions d'unités de pénicilline et 80 mg de cortancyl par jour) la fièvre persiste.

Une biopsie ganglionnaire (cervicale gauche) est pratiquée le 6 juin. Le compte rendu histologique affirme qu'il s'agit d'une maladie de Hodgkin.

- le premier hémogramme pratiqué montre des anomalies importantes, une anémie légère à 3.800.000, une leucopénie à 2.000 (P.N. 70, Ly. 28, Mo 2)
- thrombopénie à 18.000
- V.S. : 23 - 55 - 66 - 78
- phosphatases alcalines : 3, 6
- fibrinémie : 2,75
- rétraction du caillot : nulle
- taux de prothrombine : 92 %
- temps de coagulation : 11 mn, temps de saignement : 13 mn
- thromboélastogramme : allongement de r + k : 16 mn ; diminution de am : 45 mn
- myélogramme pratiqué montre l'absence de mégacaryocytes, les autres lignées sont normalement représentées.
- la radiographie pulmonaire ne montre pas d'image suspecte.

- lymphographie : au flan gauche de L. 3, il existe un ganglion fantomatique, 2 ganglions droits présentent des lacunes.
- scintigraphie splénique : splénomégalie 17/10 cms, pas de débord sous les côtes, le pôle inférieur est lacunaire.
- scintigraphie hépatique : volumineuse hépatomégalie 26/17 cm, homogène.

Pendant les premiers temps de l'hospitalisation, un traitement par transfusions de sang total et de plaquettes est mis en route pour corriger la numération sanguine. A la fin de juin, l'hémogramme s'est légèrement réparé, les globules rouges sont à 4.000.000, les globules blancs à 3.700 et les plaquettes à 50.000.

Le 15 juillet, le malade est mis en traitement par télécobalt sur un champ sus-claviculaire bilatéral et médiastinal supérieur. Une semaine après, une leucopénie réapparaît 1.700, (les plaquettes étant redescendues à 22.000).

Le malade n'a reçu à ce moment que 1.000 rads.

La fièvre réapparaît, malgré des transfusions de plaquettes, la thrombopénie persiste et des épistaxis récidivant obligent à des méchages répétés.

Le traitement médical (antibiotiques et corticoïdes) amène une sédation progressive de ces troubles. Le cobalt est repris jusqu'à la dose de 4.000 rads.

Des troubles hématologiques réapparaissent ensuite, le 14 août, l'anémie est à 2.400.000, la leucopénie à 760 et la thrombopénie est à 20.000

Un test de COOMBS pratiqué à cette époque est négatif.

Des radiographies pulmonaires montrent des opacités suspectes (la recherche du bacille de KOCH est négative).

Le malade sort le 22 août, son état général est satisfaisant, mais il persiste des troubles hématologiques : anémie, leucopénie, thrombopénie.

Le volume des adénopathies a régressé, le traitement radiothérapique s'est limité aux territoires cervico-sus-claviculaires, à la dose de 4.000 rads.

L'état hématologique contraindiquant toute chimiothérapie d'entretien, on conseille de laisser le malade sous antibiotiques et corticoïdes et de le surveiller de mois en mois.

Il est revu à la consultation avancée de Cherbourg au mois de septembre. La fièvre a repris et les douleurs au niveau des deux bases pulmonaires persistent ; cependant, l'examen clinique est négatif. Il n'y a pas de splénomégalie, il n'y a pas de purpura ni signe hémorragique, mais l'héogramme est toujours médiocre (G.R. : 3.800.000, G.B. 11.700, plaquettes 19.000).

Le 25 septembre, le malade est hospitalisé à nouveau au C.A.C. de CAEN, pour bilan. Il est fébrile, il existe seulement un reliquat ganglionnaire à la partie moyenne du cou. Un bilan biologique est pratiqué :

- fibrinémie : 7,70
- V.S. : 98 - 127 - 130 - 133
- NF : G.R. 3.900.000, G.B. 900, plaquettes 55.000
- phosphatases alcalines : 9,24
- rétraction du caillot : nulle
- temps de saignement : 14 mn
- scintigramme splénique : aspect inchangé par rapport à l'examen du 27.8.68
- scintigramme hépatique : hépatomégalie homogène 26/17 cm
- la cuti réaction à la tuberculine est positive.

Le 25 octobre, du sang est envoyé au laboratoire du Pr DAUSSET (hopital St Louis), pour une étude immuno-hématologique. Les recherches des anticorps anti-hématies, anti-leucocytes, antiplaquettes sont négatives.

Une transfusion de leucocytes est pratiquée, qui remonte pendant quelques jours le taux des globules blancs. Un traitement par natulan, à raison de 3 capsules par jour est alors institué, il va être poursuivi pendant 3 semaines (dose totale : 3,15 g) puis arrêté en raison de la réapparition d'une leucopénie (700 G.B.). La fièvre persiste.

En janvier 1969, une nouvelle scintigraphie splénique confirme la splénomégalie (17/7 cm). Le thromboélastogramme montre un allongement de r + k de 16 mn et une diminution de am 48 mn. Pendant tout ce temps, la fièvre persiste, une radiographie pulmonaire pratiquée objective une opacité excavée avec niveau liquide dans la région sous-claviculaire droite.

Le malade devient de plus en plus anxieux et est sujet à des crises de tremblements de quelques minutes survenant dans la matinée. Ces accès font pratiquer un électroencéphalogramme qui montre des signes de souffrance cérébrale profonde, ayant un léger potentiel irritatif.

Nous pratiquons un dernier bilan avant la sortie, que le malade réclame :

- hémogramme : G.R. 3.700.000, G.B. : 1.800 (50 P.N., 50 Ly) 40.000 plaquettes.
- V.S. : 76 - 114 - 122 - 126.
- Fer sérique : 235 mg (le malade a reçu plusieurs transfusions).
- Résistance globulaire normale
- Bilirubine directe (conjuguée) : 10,5 mg, bilirubine totale : 26,4, Bilirubine libre : 15,9.
- Phosphatases alcalines : 10,2.
- Electrophorèse des protides : 58,5 g de protides, 32 g d'albumine, alpha 1 : 7, alpha 2 : 12, gamma 38, bêta : 11.

Le malade quitte le service, sur sa demande, le 28 janvier, et décède chez lui le 30 du même mois.

En résumé : maladie de Hodgkin, avec atteinte hématologique initiale, ayant évolué vers la mort en 7 mois.

- OBSERVATION n° 3 -

=====

Monsieur FOR, Emile :

65 ans, cultivateur. Hospitalisé le 4 décembre 1967 pour bilan et traitement d'une maladie de Hodgkin.

Début par apparition d'une adénopathie dans la région axillaire et sus-claviculaire gauche.

Hépatomégalie et splénomégalie modérée. Asthénie, anorexie, état sub-fébrile, amaigrissement de 3 kg pour un poids normal de 80 kg.

Bilan biologique à l'entrée :

- cuti-réaction à la tuberculine positive.
- NF : G.R. 3,800,000, G.B. 3,300, plaquettes 140.000.
- fibrinémie : 6,27.
- V.S. : 83 - 115 - 133 - 134
- fer sérique : 0,132 mg.
- myélogramme normal (érythroblastes : 15 %, lignée granuleuse : 69 %, éléments lymphoplasmocytaires : 13 %).
- électrophorèse : augmentation des alpha 2 : 13 %, augmentation des bêta - globulines : 18 %, albumine : 43 %, transaminases normales.

Bilan radiologique :

- lymphographie : les ganglions sont dans leur ensemble augmentés de volume et régulièrement granuleux, micro-lacunes du pôle inférieur d'un ganglion lombaire gauche.
- poumons : pas d'image suspecte.

Le malade est mis en traitement au télécobalt sur des champs type Kaplan (sus-diaphragmatique). Le traitement est bien supporté. La dose totale a été de 3.300 rads sur les territoires ganglionnaires sus-diaphragmatiques avec complément à 4.000 rads sur les régions axillaires et sus-claviculaires gauches.

Le malade a terminé son traitement le 15 janvier. Les adénopathies ont régressé, l'état général est satisfaisant. Il doit être revu dans un mois.

Le 14 février 1968, l'état général est médiocre, mais il n'y a pas d'adénopathie, pas de prurit, aucune adénopathie résiduelle palpable ; cependant,

- la V.S. reste accélérée : 68 - 108 - 125 - 130.
- la fibrinémie est à 6,50 g.
- la scintigraphie splénique du 20 février montre une rate de dimension normale et homogène.

Etant donné l'état général médiocre, l'anorexie, les perturbations biologiques et le contrôle lymphographique qui montre toujours des images suspectes, on décide une irradiation sur les territoires sous-diaphragmatiques.

Le traitement a lieu en avril 1968, le malade reçoit 3.500 rads sur les territoires sous-diaphragmatiques. Il est revu un mois après son traitement. L'état général est toujours médiocre, asthénie et anorexie persistent, léger amaigrissement. Les examens biologiques sont toujours perturbés.

- l'héogramme montre des globules rouges à 2.800.000, globules blancs : 2.600 par mm
- la V.S. est à 80 - 110 - 120 - 124.
- la fibrinémie est à 7,60 g.

La chimiothérapie d'entretien par le Velbé ne peut être commencée en raison de l'état hématologique précaire. Cependant, le contrôle lymphographique du 30 mai montre une diminution de volume des ganglions

Le malade est alors suivi régulièrement tous les mois. Il n'y a pas de modification importante tant au point de vue clinique que biologique. Les petits troubles hématologiques persistent également. Anémie autour de 3.300.000, leucopénie autour de 2.500, plaquettes à 110.000.

En novembre 1968, l'état général se détériore, il existe un amaigrissement important. Le malade pèse 56 kg.

- la fibrinémie est à 8,15 g.
- la V.S. à 84 - 113 - 120.

- la leucopénie et l'anémie persistent,
- le scintigramme hépatique pratiqué montre un aspect inhomogène avec une lacune au niveau de la partie supérieure du lobe gauche : grande probabilité de métastase.
- le scintigramme splénique : volume légèrement augmenté, elle fait 13 x 7 cm. Elle est homogène dans son ensemble, mais il existe une possibilité de lacune au niveau du bord gauche.

Le malade est alors hospitalisé pour bilan le 29 novembre 1968.

Une péritonéoscopie pratiquée dès son arrivée montre un foie augmenté de volume, assez épais, la face antérieure est très légèrement irrégulière, il existe plusieurs éléments blanchâtres ronds semblant correspondre à un granulome de Hodgkin, le péritoine est normal.

Une biopsie est pratiquée sur l'élément suspect celle-ci ne montre pas de signe pouvant faire penser à une métastase, à un nodule Hodgkinien.

Les autres examens biologiques montrent :

- myélogramme : moelle riche, mais normale.
- V.S. toujours accélérée : 85 - 122 - 130 - 133.
- fibrinémie à 6,38 g.
- phosphatases alcalines : 3,60.
- fer sérique : 0,61.
- épreuve à la B.S.P. : normale.
- il n'a pas été retrouvé de cellule de STERNBERG au niveau du liquide céphalo-rachidien, qui est normal.
- le test de COOMBS est négatif.
- l'hémogramme montre seulement une légère anémie à 3.700.000.

On prévoit alors une chimiothérapie par le Velbé. Malheureusement, à partir de ce moment apparaissent des troubles hématologiques importants notamment au niveau de la série plaquettaire avec purpura, et de la série leucocytaire.

L'état du malade se dégrade lentement et la possibilité de métastase hépatique se confirme sur l'augmentation importante des phospho-

tases alcalines : 5,76. Le chiffre plaquettaire à partir de ce moment là sera constamment inférieur à 90.000, et oscillera le plus souvent entre 30 et 60.000.

Le thrombo-élastogramme montrera un allongement de r + k et une diminution de l'amplitude am traduisant cette thrombopénie.

Du sang est envoyé à l'hôpital St Louis au laboratoire d'immuno-hématologie (Pr DAUSSET), les examens reviennent positifs pour les anticorps anti-plaquettaires. Un dosage des immuno-globulines montre une diminution portant uniquement sur les immuno-globulines M, mais il n'y a pas de para - protéines.

Le recherche de cellule de STERNBERG par leuco-concentration a été négative.

Un scintigramme splénique pratiqué le 22 mars 1969 montre un aspect très inhomogène de la rate qui présente de nombreuses images lacunaires. La splénomégalie est évidente, les dimensions de la rate sont de 17/7 cm et elle déborde de 2 cm sous les côtes.

Une biopsie médullaire pratiquée ne montre pas d'envahissement par des cellules de STERNBERG au niveau de la moelle et sur le myélogramme les mégacaryocytes sont rares.

Le malade décède le 28 mars 1969. Une autopsie est pratiquée le 31 mars.

COMPTE RENDU de l' AUTOPSIE -

Ouverture sterno-pubienne.

I - CAVITE ABDOMINALE :

- pas d'ascite.
- colon, grêle : normaux.
- rate, rein gauche, pancréas, forment un bloc qui adhère intimement à la grande courbure de l'estomac et à l'angle gauche du colon que l'on arrive à séparer, ainsi que le rein.

a) rein droit : morphologie et coloration normales, il pèse 180 g, à la coupe : aspect normal.

b) rein gauche : il pèse 185 g. Le rein lui-même est normal, seule la partie antérieure de sa capsule qui adhère à la rate a un aspect pathologique fibreux.

c) vessie : la muqueuse vésicale est épaissie sur sa face postérieure ; il existe des éléments en relief hémorragiques centrés par des nodules grisâtres. Prostate : taille et consistance normales.

d) foie : il pèse 1 kg 705, hauteur 21 cms, longueur 26 cms, épaisseur 8 cms 5. La coloration est rose pâle, aspect glacé. La surface est parsemée de nodules, peu en relief - durs au palper, fonds ou polycycliques, dont la taille varie de 2 cms à la tête d'épingle et dont la couleur est blanc tigré et violet. Un nodule a un aspect particulier : enchassé dans le foie. A la coupe, ils sont profondément enchassés dans le parenchyme hépatique avec une zone hémorragique qui les entoure.

e) rate : énorme : 15/11/5 cms, poids : 560 gr.

estomac : il adhère sur 3 cms sur la grande courbure au pédicule splénique. La queue du pancréas est dure, indilatrée. La rate très augmentée de volume est truffée de nodules dont on en sent particulièrement 3 : 1 énorme au pôle supérieur, 1 au bord externe dans sa partie moyenne. A la coupe, il s'agit de nodules jaunâtres. Celui du bord externe fait 2/2/3 cm de hauteur.

Il en existe plusieurs autres en regard du hile, en plein parenchyme que l'on ne sentait pas.

Prélèvement en bloc de l'aorte abdominale, avec son atmosphère ganglionnaire. L'aorte est séparée de son atmosphère. Elle n'est que très légèrement athéromateuse.

L'atmosphère périaortique est fibreuse. Il est impossible de reconnaître l'existence d'adénopathies isolées. Mais toutes ces zones paraissent suspectes avec, par endroits, des nodules.

II - CAVITE THORACIQUE :

Poumons : épanchement citrin bilatéral, prélèvement du bloc cœur-poumons.

Oesophage : ne présente pas d'anomalie de sa muqueuse. Il existe de nombreuses adénopathies latéro-trachéales et inter-bronchiques peu volumineuses, peu dures. Un ganglion peu volumineux hilair gauche est prélevé.

Péricarde : péricardite adhésive totale - sans épanchement liquidien.

Le cœur : flasque, il pèse 360 g, la surface de l'épicarde est dépolie. A la coupe, muscle flasque. Orifice mitral : normal, orifice aortique : normal. Péricarde épaissi dans sa partie auriculaire droite, mais sans amas suspect.

Poumons : ils flottent, il n'est pas noté de signe particulier à la coupe.

II - On prélève le rachis lombaire de L1 à L4, dure-mère, moelle, filum terminale semblent normaux.

En RESUME : Maladie de Hodgkin, envahissement splénique, hépatique, gastrique, pancréatique.

L'examen histologique a montré de nombreux viscères (foie, rate, pancréas, plèvre, estomac) envahis par le processus hodgkinien. L'aspect anatomopathologique associe la présence de très nombreuses cellules de STERNBERG d'une fibrose et d'une nécrose importante : (groupe III).

Rate -

Sur les coupes de rate, on trouve des lésions hodgkiniennes caractéristiques. On note d'abord une déplétion lymphocytaire très importante. Il existe de larges territoires de nécrose et des zones fibreuses. Dans ces dernières on note un granulome polymorphe constitué d'éléments de type lymphocytaire mélangés à quelques plasmocytes. Il existe d'assez nombreuses cellules de STERNBERG.

Pancréas -

Le pancréas montre des lésions assez semblables. La glande exocrine est presque entièrement disparue. On note seulement quelques cellules acineuses dispersées dans un stroma très fibreux. Par contre, les ilots de LANGHERANS sont très facilement reconnaissables.

Le granulome hodgkinien se traduit par des ilots leucocytaires dans lesquels existent çà et là des cellules de STERNBERG.

Le ganglion hiliaire montre une trame fibreuse dans laquelle existe un granulome peu intense. Il n'a pas été trouvé de cellules de STERNBERG. L'antracose est très marquée.

Estomac -

Il a été trouvé deux nodules gastriques. L'un, le plus petit, correspond à un petit myome. L'autre, gros comme une noix, montre l'aspect de masses fibreuses et nécrotiques, parsemées de granulomes hodgkiniens plus ou moins typiques.

La plèvre est un peu épaissie, fibreuse ou nécrosée. Le granulome est diffus, peu caractéristique.

L'uretère gauche est plus volumineux que normalement. Dans le chorion de la muqueuse, on note un infiltrat leucocytaire polymorphe, sans cellules de STERNBERG typiques.

Sur les corps vertébraux, le tissu spongieux montre des lésions d'ostéolyse. Les travées sont peu épaisses, anastomosées en un réseau à larges mailles.

La moelle est adipeuse et hémopoïétique. Cette hémopoïèse semble se faire dans les trois lignées.

Il n'a pas été trouvé de nodules Hodgkiniens.

TABLEAU I

BILAN INITIAL CLINIQUE ET LYMPHOGRAPHIQUE.

Obser.	Ganglions			Hépatomégalie		Rate		Cuti	Signes généraux				
	Superficiels		Profond lympho	Clinique	Scintig.	Clinique	Scintig.		Temp.	Ano.	Asth.	Prurit	Sueurs
	S D	SOD											
N° 1 LEC.	+	+	+	+	+	-	+	-	+	+	+	-	+
N° 2 LEV.	+		+	+	+	-	+	+	+	+	+	-	+
N° 3 FOR.	+		+	+	+	+	+	+	?	+	+	-	?

T A B L E A U I I

BILAN HEMATOLOGIQUE et BIOLOGIQUE INITIAL .

Obser.	G. R.	G. B.	Plaquettes	V. S. 1ère heure	FIBRINE gr/litre	PHOSPHAT. Alcalines
N° 1 LEC.	3,3 Mil.	3.500	300.000	117	8,80	6,66
N° 2 LEV.	3,8 Mil.	2.000	18.000	23	2,75	3,6
N° 3 FOR.	3,8 Mil.	3.300	140.000	83	6,50	3,6

T A B L E A U I I I

EVOLUTION HEMATOLOGIQUE - Observation n° 1

LEC.	G. R.	G. B.	polyn.	lymph.	mono	plaquettes	Traitement
22. 5. 68	3.400.000	3.600	76	23	1	330.000	 7,5 x 4 Caryoly-sine.
4. 6. 68	3.800.000	1.800	82	16	2	230.000	
20. 6. 68	4.100.000	2.500	53	38	9	200.000	 650 Rads sous-diaphragmatique
3. 7. 68	3.500.000	1.700	54	36	4	130.000	
16. 8. 68	3.900.000	4.500	81	16	3	340.000	 3.000 Rads
11. 9. 68	4.600.000	4.800	77	20	3	200.000	
30. 9. 68	3.500.000	1.700	91	7	2	200.000	 sous-diaphragmatique
7. 10. 68	3.600.000	1.200	83	12	5	200.000	
18. 10. 68	3.500.000	680	75	15	10	130.000	 2.000 Rads sous-diaphragmatique.
4. 11. 68	2.800.000	1.500	83	12	5	90.000	
7. 11. 68	2.700.000	1.700	70	20	10	100.000	
19. 11. 68	2.000.000	1.150	48	37	15	80.000	

T A B L E A U IV

EVOLUTION HEMATOLOGIQUE - Observation n° 2

LEV.	G. R.	G. B.	polyn.	lymph.	mono	plaquette	Traitement
5. 6. 68	3.800.000	2.000	72	24	2	18.000	
18. 6. 68	2.600.000	2.400	75	22	3	43.000	Sang total
1. 7. 68	4.000.000	3.700	57	42	1	50.000	
15. 7. 68	4.100.000	3.200	61	37	2	24.000	Plaquettes
1. 8. 68	3.300.000	1.200	40	56	4	30.000	4.000 R.
14. 8. 68	3.100.000	2.400	55	43	2	25.000	Sus-diaphragmatique
21. 8. 68	4.200.000	2.900	67	31	2	35.000	
30. 9. 68	4.000.000	440	35	63	2	70.000	
11. 10. 68	4.300.000	880	50	40	10	34.000	
2. 11. 68	4.100.000	800	75	25	-	35.000	
11. 11. 68	3.900.000	1.400	68	30	2	54.000	
2. 12. 68	3.700.000	1.500	75	19	1	45.000	
16. 12. 68	3.600.000	920	50	45	5	60.000	
2. 1. 69	3.100.000	800	45	48	7	35.000	
18. 1. 69	2.900.000	2.100	70	29	1	70.000	
24. 1. 69	3.700.000	1.800	50	45	5	40.000	

Natulan 3,50 g

Leucocytes
Plaquettes

T A B L E A U. V

EVOLUTION HEMATOLOGIQUE - Observation n° 3

FOR.	G. R.	G. B.	polyn.	lymph.	mono	plaquettes	Traitement
11. 12. 67	3. 800. 000	3. 300	81	16	3	140. 000	3. 300 R. sus-diaph.
7. 2. 68	3. 900. 000	3. 900	83	9	9	130. 000	
15. 3. 68	3. 900. 000	4. 000	70	19	11	110. 000	3. 500 R. sous-diaph.
25. 5. 68	2. 800. 000	2. 700	59	22	19	100. 000	
21. 6. 68	3. 400. 000	2. 600	70	21	9	110. 000	
7. 11. 68	3. 300. 000	4. 000	70	13	17	130. 000	
16. 12. 68	3. 100. 000	3. 000	62	35	2	90. 000	
8. 1. 69	3. 900. 000	3. 100	78	20	2	60. 000	
3. 2. 69	3. 600. 000	1. 600	72	22	6	50. 000	
10. 3. 69	3. 900. 000	1. 300	80	17	3	50. 000	
24. 3. 69	3. 800. 000	1. 900	70	25	5	70. 000	

ABREVIATIONS UTILISEES

G. R.	: globules rouges
G. B.	: globules blancs
B. W.	: réaction de Bordet Wasserman
V. S.	: vitesse de sédimentation
ly	: lymphocytes
mo	: monocytes
P. N.	: polynucléaires
plaq.	: plaquettes
S. D.	: sus-diaphragmatique
S. O. D.	: sous-diaphragmatique
Temp.	: température
Ano.	: anorexie
Asth.	: asthénie

DISCUSSION

I - Nos trois observations présentent des CARACTERES COMMUNS :

1°) La brièveté de l'évolution entre la reconnaissance de la maladie et l'issue fatale :

- observation n° 1 : 7 mois.
- observation n° 2 : 8 mois.
- observation n° 3 : 16 mois.

2°) Une atteinte ganglionnaire sus et sous diaphragmatique (lymphographie) avec splénomégalie clinique et scintigraphique

3°) Des lésions hépatiques reconnues dès le 1er examen du fait :

- d'une hépatomégalie
- d'un taux élevé des phosphatases alcalines sériques
- et d'un scintigramme hépatique pathologique.

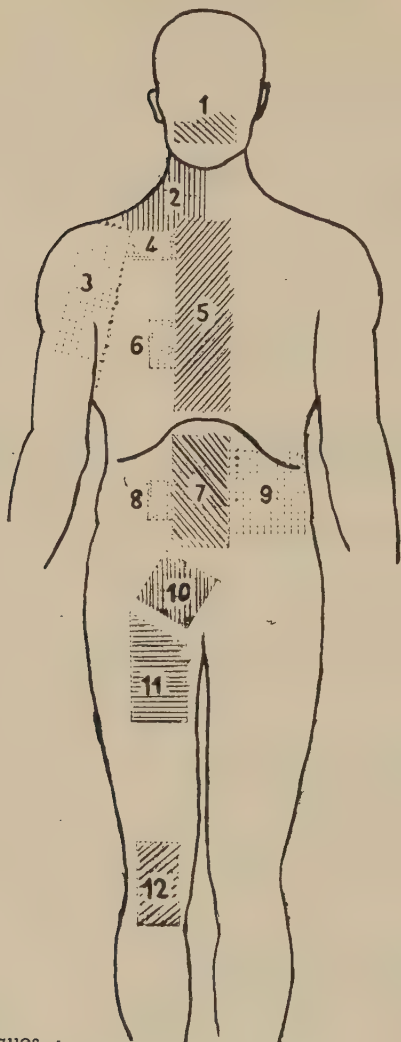
4°) des anomalies biologiques :

- V. S. accélérée
- fibrinémie élevée (observations 1 et 3).

5°) des troubles hématologiques

- majeurs d'emblée, (observation n° 2)
- apparus en cours d'évolution (observations n° 1 et 3)

Il s'agit donc de 3 malades qui présentent d'emblée une forme avancée de l'affection en pleine activité évolutive, car tous avaient des signes généraux et des anomalies biologiques.



Territoires anatomiques :

- | | |
|---|-----------------------------|
| 1 - Anneau de Waldeyer. | 7 - Para-aortique. |
| 2 - Préauriculaire, occipital,
cervical, sus-claviculaire. | 8 - Mésentérique. |
| 3 - Axillaire, pectoral. | 9 - Splénique. |
| 4 - Sous-claviculaire. | 10 - Iliaque. |
| 5 - Médiastinal. | 11 - Inguinal, fémoral. |
| 6 - Hilaire. | 12 - Poplité. |
| | 13 - Epitrocléen, brachial. |

A la suite des symposium de PARIS-RYE (février-septembre 1965), il a été décidé de classer en stades la maladie de Hodgkin :

STADE I Un groupe ganglionnaire atteint.

I₁ : atteinte limitée à une seule région anatomique.

I₂ : atteinte limitée à deux régions anatomiques contigues.

STADE II Atteinte portant sur plus de deux territoires anatomiquement définis, ou deux territoires non contigus, mais du même côté du diaphragme.

STADE III Atteinte portant sur des territoires ganglionnaires de part et d'autre du diaphragme, mais limitée aux tissus lymphoïdes - (ganglions, rate, anneau de Weldeyer).

STADE IV Atteinte diffuse, étendue à un ou plusieurs viscères (os, poumons, foie, intestin),

L'existence ou l'absence de signes généraux entraîne la subdivision de chaque groupe en deux sous-groupes : A et B.

A : s'il n'existe pas de signes généraux,

B : s'il existe des signes généraux (fièvre, prurit, sueurs ...)

Nos trois cas peuvent donc être classés comme des stades IV B, selon cette classification.

II - LES TROUBLES HEMATOLOGIQUES -

1°) l'Anémie :

Retrouvée dès le début, modérée chez nos trois malades. Elle a été en s'aggravant, pour devenir importante en fin d'évolution. Nous n'avons retrouvé, pour l'expliquer aucune des causes classiques.

- des myélogrammes et biopsies osseuses répétés ont montré une production d'érythroblastes normale, et l'absence d'envahissement par le processus hodgkinien.

- il n'y a jamais eu de stigmates d'hémolyse.

- les tests de COOMBS et la recherche d'anticorps anti-érythrocytaire sont restés négatifs.

- une fois seulement (observation n° 2) des épistaxis peuvent expliquer la perte en globules rouges.

- la carence en acide folique a été éliminée car il n'a jamais été observé de mégalo blastes.

Deux hypothèses ne purent être confirmées :

- une anomalie du métabolisme du fer, ou un hypersplénisme, car ces malades ont été transfusés précocement.

- l'existence d'une splénomégalie clinique confirmée par l'autopsie deux fois, rend vraisemblable le rôle de la rate dans la déglobulisation.

2°) La leucopénie :

Ce symptôme a été retrouvé d'emblée chez nos trois malades (observation n° 1 : 3.500 G.B. /mm³, observation n° 2 : 2.000 G.B. /mm³, observation n° 3 : 3.300 G.B. /mm³).

Elle s'aggrava tout au long de l'évolution, empêchant l'application de la polychimiothérapie, comme le classement au stade IV nous en avait fait poser l'indication.

Cette arme thérapeutique nous étant interdite, nous avons essayé une irradiation prudente des aires ganglionnaires, espérant que la réduction des adénopathies serait suivie d'une amélioration de la formule blanche, qui nous aurait permis alors la mise en route d'une chimiothérapie. Malheureusement, cet espoir a été vain.

3°) Les plaquettes :

Dans l'observation n° 2, la thrombopénie importante, de bout en bout de maladie, se traduisait par un purpura ecchymotique avec épistaxis récidivant et des anomalies du thromboélastogramme. Dans les deux autres cas, la thrombopénie fut terminale et ne précéda la mort que de quelques jours.

Des anticorps anti-plaquettes furent mis en évidence une fois seulement (observation n° 3).

III - L ' HISTOLOGIE -

Elle a été effectuée par le Dr ROUSSELOT (laboratoire d'Anatomo-pathologique du C. H. U. de CAEN) pour nos trois observations.

OBSERVATION n° 1 - M. LEC. Julien - ganglions inguinaux gauches :

Le prélèvement comporte quatre ganglions mesurant de 2 à 6 cms de diamètre.

Ils sont entourés d'une coque fibreuse, assez épaisse. Leur architecture est complètement disparue. On note parfois une fibrose diffuse, parfois une fibrose nodulaire.

Les éléments cellulaires sont des lymphocytes, quelques plasmocytes, des cellules histiocytaïres, des cellules réticulaires hypertrophiées et de très nombreuses cellules de PALTAUF STERNBERG. Conclusion : Maladie de Hodgkin.

OBSERVATION n° 2 - M. LEV. Georges - adénopathies cervicales gauches conglomérées :

Les ganglions sont entourés d'une gangue fibreuse très épaisse. Leur architecture est détruite. Dans un stroma fibreux, dense, on note des nappes d'éléments : lymphocytes, histiocytes, cellules réticulaires hypertrophiées. Parmi ces dernières, quelques unes, assez volumineuses, ont l'aspect des cellules de STERNBERG. Il n'existe pas de foyers de nécrose et la fibrose paraît diffuse. Conclusion : lymphogranulomatose maligne de Paltauf Sternberg.

OBSERVATION n° 3 - M. FOR. Emile - tumeur du creux axillaire :

L'aspect histologique est variable. Parfois, on trouve des ganglions volumineux, montrant une hyperplasie lymphoïde importante avec effacement de la structure. Parfois aussi, on observe des foyers de nécrose étendus.

Enfin, il est des territoires où l'image histologique est typique, caractérisée par une sclérose assez dense, par un polymorphisme cellulaire important et surtout par la présence de nombreuses cellules réticulaires hypertrophiées et de cellules de STERNBERG. Conclusion : lymphogranulomatose maligne de PALTAUF STERNBERG (maladie de Hodgkin).

JACKSON et PARKER, dès 1947 distinguaient :

- 1 - le granulome Hodgkinien, le plus fréquent,
- 2 - le paragrulome,
- 3 - le sarcome.

La gravité de la maladie croissait du 1er au 3ème type.

LUKES précisa les anomalies histologiques ; il en découla une classification adoptée par les symposium de PARIS-RYE :

- . Le GROUPE I, dit à prédominance lymphocytaire, inclut le paragrulome de JACKSON PARKER, les cellules de STERNBERG y sont exceptionnelles.
- . Le GROUPE II : est la forme scléreuse nodulaire, le plus souvent lymphocytaire, les cellules de STERNBERG y sont rares.
- . Le GROUPE III, cellulaire mixte, avec fibrose et nécrose possible et cellules de STERNBERG fréquentes.
- . Le GROUPE IV, appelé déplétion lymphocytaire avec cellules de STERNBERG abondantes.

Il existe une corrélation entre ces groupes et la survie.

Pour LUKES et coll. la moyenne de survie est :

- groupe I	9 ans
- groupe II	4 ans
- groupe III	2 ans 1/2
- groupe IV	1 an 1/2

Nos trois observations peuvent être classées dans le groupe III.

Certains auteurs, ne reconnaissent pas une valeur absolue à cette classification histologique, tout au moins pour formuler un pronostic, car ils pensaient que l'histologie pouvait varier d'un territoire ganglionnaire à un autre au même moment, ou bien varier au cours de l'évolution.

Notre observation n° 3, s'oppose à cette conception, en effet, les

différents viscères (foie, rate, estomac, plevre, pancréas) et les adénopathies prélevées post-mortem montrent un aspect histologique identique. Enfin, l'examen du ganglion prélevé en décembre 1967 est identique à celui des lésions hodgkiniennes vues dans les viscères prélevés à l'autopsie (mars 1969).

Pour nous, l'appréciation initiale de l'aspect histologique permettant un classement, est importante car le groupe ainsi défini permet de formuler un pronostic.

IV - L'ATTEINTE HEMATOLOGIQUE en fonction du STADE EVOLUTIF de la MALADIE de HODGKIN -

La survenue d'anomalies hématologiques, portant sur les trois lignées est classique au stade final de la lymphogranulomatose. Nos trois observations semblent bien rentrer dans ce cadre. Il ne s'agit pas, en effet, de la classique forme leucopéniente fébrile, où les adénopathies sont localisées aux chaînes lombo-aortiques, car dans nos trois cas, il existait des adénopathies périphériques.

Pourtant, l'aspect hématologique (anémie, leucopénie, thrombopénie) et l'existence de fièvre dès le début nous en avait fait discuter cette possibilité.

L'étude de nos trois dossiers et nos recherches bibliographiques en nous ont amenés à penser qu'il serait licite de classer les troubles hématologiques en deux groupes selon leur date d'apparition dans le cours de la maladie. Ce classement présente à notre avis un intérêt pronostic et thérapeutique.

1°) Les troubles hématologiques survenant précocement.

Ils peuvent être révélateurs de la lymphogranulomatose. Il s'agit en général d'une anémie, ou d'un purpura thrombopénique - plus souvent ils apparaissent alors que le diagnostic de maladie de Hodgkin au stade I ou II est déjà établi.

La cause de l'anémie ou de l'hypoplaquettose est facilement mise en évidence. Il peut s'agir :

a/ d'un hypersplénisme, avec splénomégalie et raccourcissement de la durée de vie des hématies.

- b/ d'un trouble immunologique, le test de COOMBS est positif et l'on peut mettre en évidence des anticorps antiérythrocytaires ou antiplaquettaires.

Dans ces deux cas, une splénectomie pourra entraîner la disparition de ces troubles.

- c/ d'une anomalie du métabolisme du fer, objective par le trappage du fer radioactif dans le foie et la rate. L'anémie hypochrome qui en résulte peut être corrigée par la thérapie martiale.
- d/ beaucoup plus rarement une anémie mégaloblastique pourra être rapportée à une carence en acide folique (mesure de l'excrétion urinaire d'acide formiminoglutamique) ; elle sera guérie par un apport suffisant.
- e/ enfin, la leucopénie peut résulter d'une irradiation lorsqu'elle intéresse les aires ganglionnaires sus et sous diaphragmatiques - en l'absence de médication curative - la réparation est obtenue en général spontanément. Les agents physiques n'induisent jamais de thrombopénie importante (CAEN). La chimiothérapie peut être responsable d'une atteinte de la série blanche et plaquettaire, plus rarement de la série rouge - là encore, ces troubles se corrigent lentement, après la suspension du ou des produits en cause.

Ces anomalies hématologiques, qui peuvent être au premier plan et susceptibles de correction, ne nous semblent pas avoir une influence sur l'évolution globale de la maladie - il en va tout autrement du 2ème groupe.

2°) Les troubles hématologiques contemporains de la phase terminale de la maladie .

Ils portent sur l'une ou l'autre des lignées, souvent les trois, et ils sont le plus souvent majeurs.

En règle, ils surviennent au terme d'une évolution de plusieurs années d'une maladie de Hodgkin, faite de poussées successives, de moins en moins sensible aux différentes thérapeutiques - l'état du malade est alors catastrophique : il est cachectique, il a des oedèmes, la fièvre rend compte d'infections nombreuses - les troubles hématologiques marquent alors la phase ultime.

Plus rarement, les troubles hématologiques peuvent révéler un aspect particulier de la maladie de Hodgkin, comme la "forme leucopéniente fébrile" ou comme chez nos trois malades des "formes d'évolution rapide", graves d'emblée (classées stade IV, avec une histologie du groupe III et une évolution fatale n'excédant pas 18 mois). Dans ces cas, les troubles hématologiques ne reconnaissent pas une cause univoque, mais plusieurs mécanismes peuvent se grouper pour le produire.

- a/ envahissement médullaire (la moelle est pauvre, fibreuse, avec parfois des nodules hodgkiniens).
- b/ dysfonctionnement de la moelle, qui apparaît riche à la ponction, cet aspect contrastant avec une pancytopenie périphérique. Il en était ainsi dans nos trois observations. Peut être s'agit-il d'une érythropoïèse inefficace associée à un défaut de maturation de la lignée granuleuse.
- c/ destruction périphérique excessive, soit par hypersplénisme, soit par auto-anticorps (observation n° 3). La multiplicité des causes, rend la correction de ces troubles pratiquement impossible. Le seul espoir réside dans des transfusions de sang total de leucocytes ou de plaquettes, qui corrigent temporairement les anomalies et permettent l'institution d'une chimiothérapie. Nous avons adopté cette attitude pour notre 2ème malade, mais malgré celà, l'évolution fut rapidement fâcheuse.

RESUME et CONCLUSIONS

A propos de trois observations, nous avons revu les problèmes hématologiques posés par la maladie de Hodgkin.

L'aspect habituel classique depuis la monographie de Paul CHEVALLIER et de Jean BERNARD comporte :

- une anémie nulle ou modérée,
- une leucocytose modérée (polynucléose neutrophile notable, oésinophilie fréquente, lymphopénie nette, monocytose).
- thrombocytose.

Cette formule possède une certaine valeur diagnostique, mais elle n'est pas constante. Elle n'est jamais leucémique, et ceci est capital.

Des formes atypiques, assez rares, peuvent révéler une maladie de Hodgkin ou bien s'y associer. Il peut s'agir d'une anémie intense dont la cause est variable, d'une leucopénie importante, d'un purpura thrombopénique. Plus rarement, une leucémie précède, accompagne, ou suit la lymphogranulomatose, posant le difficile problème de leur rapport.

Nos observations nous semblent former un groupe homogène caractérisé par :

- la clinique : atteinte viscérale et ganglionnaire initiale,
- l'histologie identique : groupe III de Lukes (grand nombre de cellules de STERNBERG).
- les anomalies hématologiques initiales,
- l'évolution très rapide (dix mois en moyenne).

Il nous a semblé utile de classer les anomalies hématologiques de la maladie de Hodgkin en deux groupes, tant sur le plan thérapeutique que pronostique :

- les troubles sanguins, reconnaissant une cause précise, qui viennent compliquer une lymphogranulomatose classée Stade I ou II. Leur correction peut être réalisée de façon efficace.

- ceux contemporains de la phase terminale de la maladie, qu'elle ait évolué lentement ou rapidement, leurs causes sont alors nombreuses et difficiles à corriger et ils contrarient toute thérapeutique efficace de la maladie de Hodgkin.

- BIBLIOGRAPHIE -

1 - AISENBERG (A. C.)

Hodgkin's disease-prognosis-treatment and étiologic and immunologic considerations.

New England Journal Med., 1964, 270, 508.

2 - AISENBERG (A. C.)

Lymphocytopenia in Hodgkin's disease.

Blood, 1965, 25, n° 6.

3 - ARVAY (N.), PICARD (J. D.),

La lymphographie.

Masson édit. 1963, 1 vol. 305 p.

4 - AUBERTIN

Le sang dans la lymphogranulomatose maligne.

Paris Médical, Juillet 1927.

5 - BARKHAN (P.)

Hoematological aspects of Hodgkin's disease.

Guy's hospital Report, 1966, 115, p. 319-330.

6 - BERMAN (L.)

Les lymphomes malins. Leur classification et leur relation avec les leucémies.

Blood, 1953, 8, 3, p. 115 à 120.

7 - BERNARD (J.)

Le traitement chirurgical de la maladie de Hodgkin.

B. M. soc. Méd. Hop. Paris, 1947, 63, 23-25, p. 613-626.

8 - BERNARD (J.), BESSIS (M.)

Maladie de Hodgkin. (Hématologie clinique).

Masson Edit. 1958, p. 370-387.

9 - BERNARD (J.)

Maladies du sang et des organes hématopoïétiques (Maladie de Hodgkin).

Edit. Flammarion, 1948, p. 423-469.

10 - BERNARD (J.), MATHE (G.),

Rate, Anticorps, et Syndrome immuno-hématologiques.

Congrès Français de Médecine, Alger, 1955.

11 - BINET (J.L.)

Lymphopoièse et lymphocyte.

Rev. du praticien, 16, 12 bis, 25 avril 1966, p. 1685-1686.

12 - BOUDIN (G.)

Manifestations hématologiques et affections malignes.

Concours médical, 777, 1962.

13 - BRENT (L.), MEDAWAR (P.B.)

Tissue transplantation. A new approach to the "typing" problem
Brit. Med. J., 1963, p. 269-273.

14 - BROWN (R.J.K.), MEYNELL (N.J.)

Haemolytic anemias associated with Hodgkin's disease.

Lancet, 1949, 257-835.

15 - BUNTING (C.H.)

The blood picture in Hodgkin's disease.

Bull. Johns Hopkins Hospital, 1914, 25, 173.

16 - BERTHA (A.), BOURONCLE

Sternberg reed cells in the peripheral blood of patients with Hodgkin's disease.

Blood, 1966, avril, 24, 4, p. 544-556.

17 - CAEN (J.), MICHEL (H.), BOURDON (R.), VAINER (H.) et BERNARD J.

Effet des radiations in vitro sur les plaquettes sanguines,

Nouv. Rev. Franc. Hématol., vol 4, n° 2, mars-avril 1964.
p. 324-326.

- 18 - CHEVALLIER (P.), BERNARD (J.),
La maladie de Hodgkin.
Masson Edit. Paris 1932, p. 293.
- 19 - CHEVALLIER (P.)
Maladie de Hodgkin spléno-abdominale terminée par un syndrome
de leucémie aigüe.
Sang, 1940-41, 14, p. 586-592.
- 20 - CHEVALLIER P.
Maladie de Hodgkin spléno-abdominale terminée par un syndro-
me de leucémie aigüe. Sang, 1940-41, 14, 586-591.
- 21 - CLINE (M.J.), BERLIN (N.I.)
Anemia in Hodgkin's disease, Cancer,
April 1963, p. 526-532.
- 22 - COLRAT
L'adénie éosinophile prurigène.
Th. Lyon, 1921.
- 23 - COURT-BROWN (W.M.)
Nuclear and allied radiations and the incidence of leukemia in man
Brit. Med. Bull., 14, 168, 1958.
- 24 - CROIZAT & coll.
Le pronostic de la maladie de Hodgkin.
Presse médicale, 22 juin 1958, 50 p. 1135-1138.
- 25 - CUSTER (R.P.), BERNARD (W.G.)
Interrelationship of Hodgkin's disease and other lymphatic tumors
Am. Journ. Med. Sci., 216, 625, 1948.
- 26 - DAMESHEK (W.), GUNZ (F.),
Leukemia.
Greene et Stratton, New York, 25, 1958

27 - DEBRE (R.) et coll.

Maladie de Hodgkin précédée de plusieurs années par un syndrome hémorragique guéri par la splénectomie. Le sang 1951, 22, 215.

28 - DREYFUS (B.), ROCHAND (H.), SULTAN (C.)

Anémies hémolytiques par auto-anticorps.
Rev. du Praticien, 12 juin 1967, 17, 17, p. 2415-2429.

29 - DROUET (P.L.)

Les formes aigües anémiques de la maladie de Hodgkin.
C.R. in Presse médicale, 21 mai 1949, 22, 33, p. 252.

30 - DUBBERSTEIN (W.)

über das Susammentreffen von akut verlaufender Lymphogranulomatose und akute aleukämischer Lymphadenose.
Folia Hoamatol, 1931, 43, 31, 313-317.

31 - EASSON (E.C.)

Long term réultats of radical radiotherapy in Hodgkin's disease.
Cancer Reseach, 1966, 26, 1444.

32 - EISNER (E.), ALLYN (B.), LEY (A.B.), MAYER (K.)

Coombs positive hemolytic anemy in Hodgkin's disease.
Annals of Internal Medicine, p. 258-273.

33 - ENNUYER (A.)

L'hématologie de la maladie de Hodgkin.
Th. Paris, 1935, bibliographie, 71 références, 1899-1934.

34 - FINKBEINER (J.A.), LLOYD (F.), CRAVER and DIAMOND (H.D.)

Prognostic signs in Hodgkin's disease.
J.A.M.A. Octobre 1954, 2, p. 472-477.

35 - GIANNOPOULOS (P.P.), BERSAGEL (D.E.)

Le mécanisme de l'anémie associée avec la maladie de Hodgkin.
Blood, 1959, 14, 7, p. 856-869.

36 - GILBERT (R.)

Radiothérapie in Hodgkin's disease (malignant granulomatosis).
Am. J. Roentg., 1939, 198, 41.

37 - GOÏA

Le sang dans la granulomatose maligne.
Le sang, 1933, 7

38 - GOLDMAN (J. M.), HOBBS (J. R.),

The immunoglobulins in Hodgkin's disease.
Immunol. 1967, 13, p. 421-431.

39 - HANSON (T. A. S.)

Histological classification and survival in Hodgkin's disease.
Cancer, Décembre 1964, p. 1595-1603.

40 - HODGKIN (T.)

Sur quelques aspects morbides des ganglions lymphatiques.
Médico. Chirg. Trans., 1832, 68, 17, p. 58-114

41 - HOFFBRAND

Hodgkin's disease and hypogammaglobulinemia a rare associated.
Brit. Med. Jour., 1964, 1, p. 1156-1158.

42 - HAURANI (F. I.), YOUNG (K.), TROCANTINS (L. M.),

Re-utilization of iron in anemia complicating malignant néoplasms.
Blood, 1963, 22, 73, p. 73-81.

43 - JACKSON (H.), PARKER (F.),

Hodgkin's disease and allied disorders.
p. 27-34, New-York "Oxford University Press", 1947.

44 - JACQUILLAT (C.), WEIL (M.)

Progrès thérapeutiques de la maladie de Hodgkin.
Revue du praticien, 1969, 14, 6, p. 705-722.

45 - JOHNSON (F. D.), JACOBS (E. M.), WOOD (D. A.),

Hodgkin's disease terminating in chronic myeloid leukemia.
California medicine, june 1966, 104, 6, p. 479-483.

46 - JUSTIN BESANCON (L.) et coll.

Réflexions sur le diagnostic et le traitement de la maladie de
Hodgkin, à propos de 110 malades.
sem. des Hôp., 1952, déc. 95, p. 3855-3871.

47 - KARNOFSKY (D.A.), ABELMANN (W.H.), CRAVER (L.F.), BURCHENAL (J.H.)

L'emploi des moutardes à l'azote dans le traitement palliatif des cancers.

Cancer - novembre 1948, 1, 4.

48 - KARNOSKY (D. A.), BURCHENAL (J. K.) and all.

The use of oral and intravenous T.E. a compound with nitroen mustard like activity in the treatment of neoplastic disease.

Arch. Intern. Mrd., 1951, 87, 477.

49 - KJAER (K.)

Hodgkin's disease associated with hoemorrhagic diathesis.

Art. Med. Scand. 1951, 140, 35.

50 - LACHER (M. J.), SUSSMAN (L. N.),

Leukemia and Hodgkin's disease.

Ann. Int. Med. 1963, 59, 3, p. 369-378.

51 - LEVY (A.F.)

Les critères d'évolutivité de la maladie de Hodgkin.

Th. Paris 1960.

52 - LIBANSKY (J.)

Examen de la réactivité immunologique de type retardé (cellulaire chez les malades atteints d'hématoblastoses.)

Société Franc. d'Hémat. 20 novembre 1967, p. 233-238.

53 - LILLE-SZYSZKOWIC (I.), GABAY (P.), SARACINO (R.T.) et BOURDIN (J.S)

La phosphatase alcaline leucocytaire chez les malades atteints de tumeurs ou d'hémopathies malignes.

Nouv. Rev. Franc. d'Hémat., 1966, 6, 2, p. 187-192.

54 - LORTHOLARY (P.), BOIRON (M.), RIPAULT (P.), LEVY (J.P.), MANUS (A.), BERNARD (J.)

Leucémie lymphoïde chronique secondairement associée à une réticulopathie maligne, syndrome de Richter.

Nouv. Rev. Franç. d'Héma., 1964, T. 4, n° 5, p. 621-644.

55 - LUKES (J.), BUTLER (J.), HICKS (P.B.)

Le pronostic de la maladie de Hodgkin d'après sa variété histologique et le stade clinique. Rôle des réactions de l'hôte.

Nouv. Rev. Franc. Hémat., janv. fév. 1966, 6, 1, p. 12-15

56 - LUKES (R.J.)

Relationship of histologic features to clinical stages in Hodgkin's disease.

Am. J. Roent. 90, 944-955, 1963.

57 - MacALPIN

Blood count in Hodgkin disease. Reports of a case.

Arch. int. Med, 1923, 32, 954.

58 - MIELOT (B.)

Etude de 101 cas de maladie de Hodgkin aux stades III et IV.

Th. Paris, 1969.

59 - MICOU (D.)

Les troubles hématologiques dans la maladie de Hodgkin.

Rev. Roum. Med. Int., 1965, 2, 5, p. 349-364.

60 - MALLARME (J.)

Etude d'ensemble des lymphomes malins.

Rev. du Praticien, 14, 13, 1er mai 1964, p. 1713-1743.

61 - MARCHAL (G.), SOULIE (P.), GRUPPER (L.)

La monocytose dans la maladie de Hodgkin.

Sang. 1935, 9, 3, p. 322-328.

62 - MARCHAL (G.)

L'anémie de la maladie de Hodgkin.

Rev. Hémat., 1947, 2, 479.

63 - MARCHAL (G.), DUHAMEL (G.)

Les adénopathies de la maladie de Hodgkin.

Rev. du Praticien, 1955, 5, p. 541.

- 64 - MARCHAL (G.), DUHAMEL (G.),
Encyclopédie médico-chirurgicale,
Sang. 13 030 A 10 p. 1 à 18.
- 65 - MARCHAL (G.), Mme PERLES (S.), FERTAKIS (A.) et VAN GOOL.
Les migrations sanguines des cellules de Sternberg dans la maladie
de Hodgkin (leuco-concentration).
Sem. Hôpit. Paris, 14 février 1962, p. 568-571.
- 66 - MARCHAL (G.), BILSKI-PASQUIER, DUHAMEL (G.), RAPIN (G.)
Purpura thrombopénique inaugural d'une maladie de Hodgkin.
Nouv. Rev. Franc. Hémat., janv. fév. 1963, 3, 1, p. 72-82.
- 67 - MARCHAL (G.), BARGETON (D.).
Difficultés de diagnostic entre maladie de Hodgkin et leucémie à
monocytes.
Sang, 1963, 7, 3, p. 321-327.
- 68 - MATHE (G.).
Nomenclature et classification des leucémies et hématosarcomes.
Rev. du Praticien, 1er juin 1963, 16, p. 2049-2066.
- 69 - NAJEAN (Y.), DRESCH (C.), ARDAILLOU (N.).
Trouble de l'utilisation du fer hémoglobinique au cours des mala-
dies de Hodgkin évolutives.
Nouv. Rev. Franc. d'Hémat., 1967, 7, 5, p. 739-754.
- 70 - NAJEAN (Y.), SULTAN (Y.).
Exploration biologique de la lignée plaquettaire.
Rev. du Pratic., 25 mars 1967, 17, 9 bis, p. 1361-1372.
- 71 - OBERFIELD (R. A.)
Coexistence of chrommic lymphocytic leukemia and Hodgkin's
disease.
J. A. M. A., 1966, March, 7, 195, 10, p. 177-179.
- 72 - OLMER (J.), MURATORE (R.), GABRIEL, FOA (J.).
Formes prolongées de la maladie de Hodgkin.
Marseille Médical, 1968, 4, p. 303-323.

73 - PARAF (G.) et coll.

Maladie de Hodgkin révélée par un purpura thrombopénique.
Soc. Méd. Hop. Paris, 1951, 13-14, p. 598-601.

74 - PERLMAN (L.), FOX (TH.)

Hoemorrhagic diathesis. Analysis of 355 autopsy report.
Arch Int. Med., 1941, 68, 112.

75 - PETERS (M. M.), MIDDLEMISS (K. C. H.).

A study of Hodgkin's disease treated by irradiation.
Am. J. Roent. Rad. Ther. and Nucl. Med., janv. 1958, 79, 11

76 - PETERS (M. V.),

A study of survivals in Hodgkin's disease treated by irradiation.
Am. J. Roent. 1958, 79, 114.

77 - POTIER (J.).

Les facteurs du pronostic dans la maladie de Hodgkin, à propos de
3 cas de survie de 10, 15 et 17 ans.
Th. Paris, 1962.

78 - REED (D. M.),

Altération pathologique de la maladie de Hodgkin, note particu-
lière avec ses rapports avec la tuberculose.
John Hopkins Rep. T. 10, 1902, P. 133-196.

79 - RIPAULT (J.), TEILLET (F.),

Données récentes sur l'histologie de la maladie de Hodgkin.
Gazette médicale de France, 1968, 75, 2, p. 359-366.

80 - RICHTER (M. N.),

Generalized reticular cell sarcoma of lymph nodes associated with
lymphatic leukemia.
Am. J. Path. 1928, 4, 285.

81 - ROUZERE (J.),

Anémie hémolytique à auto-anticorps symptomatiques des lym-
phomes malins.
Th. Paris 1960.

- 82 - SCHIER (W. W.) et coll.
Curaneous anergy and Hodgkin's disease.
New Eng. J. Med. 1954, 250, p. 351-353.
- 83 - SCHIER (W. W.) et coll.
Hodgkin's disease and immunity.
J. A. M. A., 1956, 20, p. 94 - 99.
- 84 - SEARS (W. G.),
The blood in Hodgkin's disease, with special référence to eosinophily.
Guy's Hospital report, 1932, 40, 82.
- 85 - SEIFE (M.), REICH (C.), LISA (J. R.),
Chronic lymphatic leukemia associated with Hodgkin's disease.
Act. Hoematol., 1951, 5, p. 65-75.
- 86 - SOSA (M. S.),
Un caso de linfoma de Hodgkini asociado a leucemia aguda terminal.
Bol. Med. Hosp. Infant. (Mex.), 1965, 225, 22.
- 87 - SPIERS (A. S. D.), BAIKIC (A. G.),
Cytogenetic studies in the malignant lymphomas.
Lancet, 1966, 1, p. 506.
- 88 - STERNBERG (G.),
Sur une tuberculose spéciale du système lymphatique évoluant sous l'aspect d'une pseudo-leucémie.
SCHR Heilkunde, 1898, 19, 21.
- 89 - STERNBERG (C.),
la lymphogranulomatose.
Klin. Wschr. mars 1925, 12, 529-534.
- 90 - SYMPOSIUM sur la RADIOTHERAPIE de la MALADIE de HODGKIN.
Paris, février 1965. CR. in Nouv. Rev. Fr. Hémat., 1966, 6, 1.

91 - TAN KING BIEN

Analyse immuno-électrophorétique d'un sérum de la maladie de Hodgkin.

Bulletin du Cancer, 1960, 47, 3, p. 422-426.

92 - TEILLET (F.).

Traitement actuel de la maladie de Hodgkin.

Cahiers du collège de Médecine. 1968, 14, 6, p. 705-722.

93 - TORBJORN (E.).

Anticorps antiplaquettaires dans la maladie de Hodgkin.

Act. Med. Scand., 1957, 158, 1.

94 - TROUSSEAU

De l' Adénie.

Clin. méd. de l'Hôtel Dieu, 1866, 3, 609.

95 - TRUBOWITZ (S.) et coll.

Lymphocyte response to phyto hématoglottinin in Hodgkin's disease, lymphatic leukemia and lymphosarcoma.

Cancer, 12, 19, 1966, p. 2019-2023.

96 - ULTMANN (J.E.).

Clinical features and diagnosis of Hodgkin's disease.

Cancer, 19, mars 1966, p. 297-307.

97 - ULTMANN (J.E.), CUNNINGAN (J.K.), GELLHORN (A.).

The clinical picture of Hodgkin's disease.

Cancer Research, Juin 1966, 26, p. 1047-1070.

98 - VAQUEZ et RIBIERRE.

Lymphadénome atypique avec polynucléose.

Bull. Soc. Med. Hosp. Paris, 1900.

99 - VARADI (S.).

L'infiltration granulomateuse - sur un cas de maladie de Hodgkin diagnostiqué par ponction sternale.

Rev. Neurol., 81, 1949, p. 749-751.

100 - VARADI (S.).

Hodgkin's disease : specific finding in sternal puncture material.
Brit. J. Hematol. 1955, 1, 184.

101 - VARADI (S.).

Reed Sternberg cells in the peripheral blood and bone marrow in
Hodgkin's disease.
Brit. Med. J., 1960, 1, p. 1239-1243.

102 - VIALLANEIX (J. P.).

Apport de la lymphographie et des hautes énergies dans la maladie
de Hodgkin (à propos de 60 malades traités au C. A. C. de CAEN)
Th. Paris, 1966.

103 - WEIL (M.), JACQUILLAT (Cl.), PARIS ,

Immunologie de la maladie de Hodgkin.
La presse médicale, 8 avril 1967, 17, p. 857-858.

104 - WILDE (L.) et coll.

Orientation actuelle de la maladie de Hodgkin.
Thérapie 1966, 23, p. 941-950.

105 - WINTROBE (M. M.), HUGULEY (C. M.).

Nitrogen mustard therapy for Hodgkin's disease, lymphosarcome
the leukemias and other disorders.
Cancer, 1948, 1, 337

106 - WINTROBE (M. M.).

Maladie de Hodgkin.
Clinical Hematology, Edit. Lea et Febiger, 6^e éd. 1967, p. 1103
1146.

107 - WINTROBE (M. M.).

Tumors and tumors-like conditions involving the blood forming
organs.
Clinical hematology, 6^e éd. Léa et Fibiger, Philadelphie 1967.

108 - WISEMAN (B. K.).

The blood picture in the primary disease of a lymphatic system.
J. A. M. A. , 1936, 107, 2016.

109 - YANG (Y. H.), PALMER (S. D.).

The morphology of reed Sternberg cells in bone.marrow.
Am. J. Clin. Path. , 1963, 39, p. 115-120.

110 - ZIEGLER (K.).

Die Hodgkinsche Krankheit.
Jena Gustav. Fischer, 1911.

111 - ZOGRAPHOV (D. G.).

Polycythemia vera and lymphogranuloma.
Acta Haemat. , 1962, 27, p. 60-64.

VU, et permis d'imprimer,
Le Recteur de l'Académie de PARIS,
Jean ROCHE.

Le Doyen de la Faculté de Médecine,

Georges BROUET.

Le Président de Thèse,

Jean BERNARD.

